

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490316 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.10(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.08.02

(54) СТАНДАРТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 63/203,856

(72) Изобретатель:

(32) 2021.08.02

Ван Брагт Антуанетта Якоба Мария,
Улрихтс Петер, Хофман Эрик,
Верхесен Петер (BE)

(33) US

(86) PCT/IB2022/000443

(87) WO 2023/012515 2023.02.09

(74) Представитель:

(88) 2023.04.06

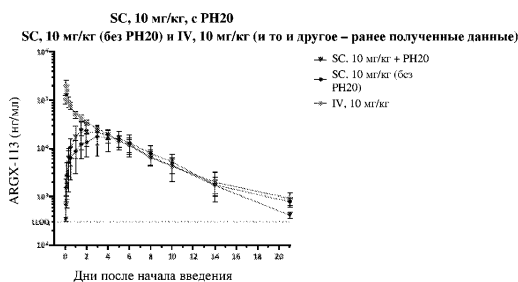
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(71) Заявитель:

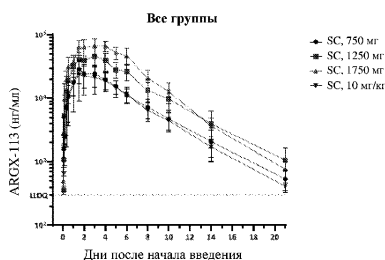
АРГЕНКС БВ (BE)

(57) В данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы биологического препарата, которые определены на основании подхода к моделированию, в котором фармакодинамическая (PD) величина дозы для SC-введения согласуется с величиной известной эталонной дозы для IV-введения, в то время как фармакокинетическая (PK) величина дозы для SC-введения меньше, чем величина дозы для IV-введения.

А.



В.



A1

202490316

202490316

A1

СТАНДАРТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

5 **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/203856, поданной 2 августа 2021 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0002] Биологические препараты, в том числе антитела и фрагменты антител, используются для лечения широкого спектра заболеваний. Внутривенное (IV) введение является основным способом введения многих биологических препаратов. Однако вследствие необходимости IV-введения возникают проблемы с соблюдением пациентами режима лечения. Кроме того, вследствие хронической природы многих
15 заболеваний и нарушений, которые лечат с использованием биологических препаратов, многим пациентам потребуется лечение в течение всей жизни, что подчеркивает необходимость улучшения соблюдения пациентами режима лечения. Подкожное (SC) введение биологических препаратов является альтернативой IV-введению. По сравнению с IV-инфузиями SC-введение биологических препаратов имеет ряд
20 преимуществ. Например, SC-введение снижает частоту системных реакций, снижает риск инфекций, не требует в ряде случаев сложного IV-доступа и более удобно для пациентов.

[0003] Ранее считалось, что SC-введение биологических препаратов, особенно тех, которые имеют высокую молекулярную массу, приведет к снижению
25 биодоступности по сравнению с IV-введением, что характерно для SC-введения биологических препаратов. Обычно биодоступность биологического препарата у субъектов-людей определяют после SC-введения однократной дозы и IV-введения однократной дозы. Затем эти данные используют в модели для расчета дозировки для SC-введения, целью которой является соответствие фармакокинетическим (PK)
30 параметрам безопасных и эффективных доз для IV-введения. В частности, цель состоит в том, чтобы достичь аналогичного клинического ответа при дозе для SC-введения по сравнению с дозой для IV-введения. Однако этот подход может привести к использованию высоких дозировок для SC-введения, которые может быть невозможно

вести пациенту или которые могут привести к повышению частоты нежелательных явлений у пациентов.

[0004] Соответственно, в данной области техники существует потребность в улучшенных способах определения безопасных и эффективных доз биологических препаратов для SC-введения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы биологического препарата, которые определены на основании подхода к моделированию, в котором фармакодинамическая (PD) величина дозы для SC-введения согласуется с величиной известной эталонной дозы для IV-введения, в то время как фармакокинетическая (PK) величина дозы для SC-введения меньше, чем величина дозы для IV-введения. Предусмотренные в данном документе стандартные лекарственные формы демонстрируют сопоставимую безопасность и эффективность по сравнению с эталонной дозой для IV-введения и, следовательно, не уступают дозе для IV-введения, предоставляя пациентам более удобный альтернативный способ введения биологического препарата.

[0006] Ранее известные способы определения дозы для SC-введения основаны на моделях, целью которых является согласование PK-величины дозы для SC-введения и эталонной дозы для IV-введения, что приводит к получению стандартных лекарственных форм с более высокими дозировками биологических препаратов по сравнению со способами, используемыми в данном документе. Соответственно, раскрытые в данном документе стандартные лекарственные формы содержат более низкие дозировки биологического препарата, что может снизить интенсивность проявления нежелательных явлений у пациентов и может обеспечить подкожное введение в качестве альтернативы биологическим препаратам, которые обычно вводятся путем IV-инфузии.

[0007] Соответственно, в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и PD_{iv} у субъекта при внутривенном введении; стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и PD_{sc} у субъекта при подкожном введении; и соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее 0,8, а соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1.

[0008] Также в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} у субъекта при внутривенном введении, при этом стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и BL_{sc} у субъекта при подкожном введении; и соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем приблизительно 0,8, а соотношение BL_{sc}/BL_{iv} составляет от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1.

[0009] Также в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где величина дозы биологического препарата для подкожного введения в стандартной лекарственной форме определена посредством способа, включающего стадии (а) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определение BL_{sc} ; (c) определение PK_{sc} биологического препарата и (d) определение дозы для подкожного введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8.

[0010] В одном варианте осуществления BL_{sc} и BL_{iv} представляют собой уровни общего IgG в сыворотке крови субъекта. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови субъекта анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления биоаналитический способ представляет собой ELISA или автоматизированный диагностический анализатор (IVD).

[0011] В одном варианте осуществления субъектом является здоровый доброволец или животное, отличное от человека.

[0012] В одном варианте осуществления величины PD_{iv} и PD_{sc} представляют собой AUC. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,6. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,8, приблизительно 0,7, приблизительно 0,6 или приблизительно 0,5.

[0013] В одном варианте осуществления величины PD_{iv} и PD_{sc} представляют собой снижение уровня общего IgG в сыворотке крови. В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1. В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет 0,9, 1,0 или 1,1.

[0014] В одном варианте осуществления биологический препарат выбран из группы, состоящей из антител, фрагментов антител, антикоагулянтов, факторов крови, костных морфогенетических белков, ферментов, слитых белков, факторов роста, гормонов, интерферонов, интерлейкинов и тромболитиков.

5 **[0015]** В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой антитело, например, антитело к FcRn. В одном варианте осуществления антитело представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

10 **[0016]** В одном варианте осуществления биологический препарат содержит вариант Fc-области или ее FcRn-связывающего фрагмента, который связывается с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа, или состоит из него.

[0017] В одном варианте осуществления биологический препарат противодействует связыванию FcRn с Fc-областью антитела.

15 **[0018]** В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

20 **[0019]** В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет от 10 мг/кг до 25 мг/кг, и RD_{sc} составляет от приблизительно 1000 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет 10 мг/кг, и RD_{sc} составляет приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет 25 мг/кг, и RD_{sc} составляет приблизительно 2000 мг.

25 **[0020]** В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма дополнительно содержит фермент гиалуронидазу. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

[0021] В одном варианте осуществления стандартную лекарственную форму вводят совместно с ферментом гиалуронидазой. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

30 **[0022]** В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет от приблизительно 1000 ед/мл до приблизительно 3000 ед/мл. В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет приблизительно 1000 ед/мл, приблизительно 1500 ед/мл, приблизительно 2000 ед/мл,

приблизительно 2500 ед/мл или приблизительно 3000 ед/мл. В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет 2000 ед/мл.

[0023] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма предназначена для применения в лечении аутоиммунного заболевания. В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного трансплантата островковых клеток, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA), аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТР, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (BP), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, целиакии спру-дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), синдрома Черджа-Стросс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, холодной агглютининовой болезни, болезни Крона, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, дефицита фактора VIII, фибромиалгии-фибромиозита, гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, синдрома Гудпасчера, реакции трансплантат против хозяина (GVHD), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, идиопатической мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, склеротического лишая, красной волчанки, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (MMN), миастении гравис (MG), паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, обыкновенной пузырчатки (PV), листовидной пузырчатки (PF), пернициозной анемии, узелкового полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (DM), некротизирующей аутоиммунной миопатии (NAM), антисинтетазного синдрома (ASyS), первичной агаммаглобулинемии, первичного

билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности, системной красной волчанки, артериита Такаюсу, токсического эпидермального некролиза (TEN), синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, язвенного колита, увеита, герпетического дерматита, васкулита, васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, витилиго и гранулематоза Вегенера.

10 **[0024]** В данном документе также предусмотрен способ определения терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного введения, при этом способ включает: (а) введение дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определение BL_{sc} биологического препарата; (c) 15 определение PK_{sc} биологического препарата и (d) определение дозы для подкожного введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8, за счет чего обеспечивается определение терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного 20 введения.

[0025] В одном варианте осуществления субъектом является здоровый доброволец или животное, отличное от человека.

[0026] В данном документе также предусмотрен способ лечения субъекта с использованием дозы биологического препарата для подкожного введения, где доза биологического препарата для подкожного введения определена посредством способа, включающего стадии: (а) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определения BL_{sc} биологического препарата; (c) определения PK_{sc} биологического препарата и (d) определения дозы для подкожного 25 введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8. 30

[0027] В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет

менее чем 0,6. В одном варианте осуществления величины PK_{iv} и PK_{sc} представляют собой AUC.

5 [0028] В одном варианте осуществления биологический препарат выбран из группы, состоящей из антител, фрагментов антител, антикоагулянтов, факторов крови, костных морфогенетических белков, ферментов, слитых белков, факторов роста, гормонов, интерферонов, интерлейкинов и тромболитиков.

10 [0029] В одном варианте осуществления BL_{sc} и BL_{iv} представляют собой уровни общего IgG в сыворотке крови субъекта. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови субъекта анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления биоаналитический способ представляет собой ELISA или автоматизированный диагностический анализатор (IVD).

15 [0030] В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой антитело. В одном варианте осуществления антитело представляет собой антитело к FcRn. В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

20 [0031] В одном варианте осуществления биологический препарат содержит вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, который связывается с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа, или состоит из него. В одном варианте осуществления биологический препарат противодействует связыванию FcRn с Fc-областью антитела. В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

25 [0032] В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет 10 мг/кг. В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет 25 мг/кг.

30 [0033] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество биологического препарата вводят совместно с ферментом гиалуронидазой. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество биологического препарата вводят до или после введения фермента гиалуронидазы. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой gHuPH20. В одном

варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет от 1000 ед/мл до 3000 ед/мл, предпочтительно 2000 ед/мл.

[0034] В данном документе также предусмотрена стандартная лекарственная форма варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении аутоиммунного заболевания у пациента-человека.

[0035] В данном документе также предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении миастении гравис у пациента-человека.

[0036] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении миастении гравис у пациента-человека, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят подкожно в еженедельной дозе от 950 до 1050 мг, независимо от веса пациента, и получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

[0037] В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг или приблизительно 1050 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1000 мг.

[0038] В данном документе также предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении обыкновенной пузырчатки у пациента-человека.

[0039] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении обыкновенной пузырчатки у пациента-человека, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят подкожно в еженедельной дозе от 1950 до 2050 мг, независимо от веса пациента,

и получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

5 [0040] В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1950 мг, приблизительно 1975 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2025 мг или приблизительно 2050 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 2000 мг.

10 [0041] В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 2 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 3 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 4 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 5 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 6 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 7 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 8 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает более 8 еженедельных доз.

20 [0042] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят с ферментом гиалуронидазой. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой gHuPH20.

25 [0043] В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 60% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75% или приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем IgG.

30 [0044] В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель или 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 31, 30, 29, 28, 27, 26 или 25 дней после введения первой дозы.

[0045] В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель или 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 31, 30, 29, 28, 27, 26 или 25 дней после введения первой дозы.

[0046] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—3000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 3000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2500—3500 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2750—3250 мкг/мл.

[0047] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA или автоматизированного диагностического анализатора (IVD).

[0048] В одном варианте осуществления снижается уровень по меньшей мере одного из подтипов IgG. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG1. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG2. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG3. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG4.

[0049] В одном варианте осуществления вариант Fc-области представляет собой эфгартигимод.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0050] **Фигуры 1А—1В** представляют собой графики, демонстрирующие уровни эфгартигимода в сыворотке крови пациентов из ранее полученных данных после IV- и SC-введения эфгартигимода с гHuPH20 или без него (**фигура 1А**) и после SC совместного введения эфгартигимода с гHuPH20 (**фигура 1В**).

[0051] **Фигуры 2А—С** представляют собой графики, демонстрирующие снижение уровня общего IgG после введения однократных доз для SC-введения,

составляющих 750 мг (**фигура 2А**), 1250 мг (**фигура 2В**) и 1750 мг (**фигура 2С**), при совместном введении с гHuPH20, по сравнению с ранее полученными данными после введения дозы для SC-введения, составляющей 10 мг/кг, без гHuPH20, и дозы для IV-введения, составляющей 10 мг/кг, без гHuPH20.

5 **[0052] Фигура 3** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования концентрации эфгартигимода в исследовании, описанном в примере 1. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона
10 представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0053] Фигура 4 представляет собой график, демонстрирующий визуальную проверку для прогнозирования концентрации эфгартигимода в логарифмическом масштабе в предыдущем исследовании. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение;
15 красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0054] Фигура 5 представляет собой график, демонстрирующий сравнение эфгартигимода в дозе 10 мг/кг SC без гHuPH20 (синие линии) и с гHuPH20 (красные линии). Синие точки представляют собой наблюдения у здоровых добровольцев, получающих эфгартигимод в дозе 10 мг/кг SC без гHuPH20; красные точки
20 представляют собой наблюдения у здоровых добровольцев, получающих эфгартигимод в дозе 10 мг/кг SC в комбинации с гHuPH20; синие линии представляют собой популяционные прогнозы концентрации эфгартигимода без гHuPH20; красные линии представляют собой популяционные прогнозы концентрации эфгартигимода с
25 гHuPH20.

[0055] Фигура 6 представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования концентраций общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, проведенные с помощью PK/PD-модели, в которой параметры оптимизировали с использованием данных из предыдущих исследований. Серые точки
30 представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0056] **Фигура 7** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования снижения уровня общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, проведенные с помощью РК/PD-модели, в которой параметры оптимизировали с использованием данных из предыдущих исследований. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0057] **Фигура 8** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования концентраций общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, проведенные с помощью РК/PD-модели с учетом эффекторного компартмента. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0058] **Фигура 9** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования снижения уровня общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, проведенные с помощью РК/PD-модели с учетом эффекторного компартмента. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0059] **Фигура 10** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования концентраций общего IgG в ранее полученных данных, проведенные с помощью РК/PD-модели с учетом эффекторного компартмента. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

[0060] **Фигура 11** представляет собой график, демонстрирующий визуальные проверки для прогнозирования снижения уровня общего IgG в ранее полученных данных, проведенные с помощью РК/PD-модели с учетом эффекторного компартмента. Серые точки представляют собой наблюдаемые данные; синяя сплошная линия представляет собой наблюдаемое медианное значение; красные пунктирные линии

представляют собой 10-й и 90-й процентиля наблюдений; серая зона представляет собой 80% интервал прогнозирования.

5 [0061] **Фигура 12** представляет собой график, демонстрирующий площадь под кривой эффекта (AUEC) между днями 22 и 29, определенную посредством моделирования снижения уровня общего IgG. Сплошные и пунктирные горизонтальные линии представляют собой медианное значение и 90% CI для AUEC между днями 22 и 29, полученные при введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг IV QW. Точки и столбцы представляют собой медианное значение и 90% CI для AUEC между

10 [0062] **Фигура 13** представляет собой график, демонстрирующий смоделированное максимальное снижение уровня общего IgG между днями 22 и 29. Сплошные и пунктирные горизонтальные линии представляют собой медианное значение и 90% CI для максимального снижения уровня общего IgG, полученные при введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг IV QW. Точки и столбцы представляют собой

15 медианное значение и 90% CI для снижения уровня общего IgG, полученные при введении доз эфгартигимода SC QW.

[0063] **Фигура 14** представляет собой график, демонстрирующий смоделированный максимальный уровень общего IgG в день 29. Сплошные и пунктирные горизонтальные линии представляют собой медианное значение и 90% CI

20 для максимального снижения уровня общего IgG, полученные при введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг IV один раз в неделю. Точки и столбцы представляют собой медианное значение и 90% CI для снижения уровня общего IgG, полученные при SC-введении еженедельных доз эфгартигимода.

[0064] **Фигура 15** представляет собой график, демонстрирующий процент смоделированных значений AUEC_{22–29} (полученных при SC-введении различных еженедельных доз эфгартигимода PH20 в диапазоне от 750 мг до 1750 мг (с шагом 25 мг)), которые больше, чем медианное значение AUEC_{22–29}, полученное при IV-

25 введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг один раз в неделю.

[0065] **Фигура 16** представляет собой график, демонстрирующий процент смоделированного максимального снижения уровня общего IgG (IgGt supp) между

30 днем 22 и днем 29 (полученного при SC-введении различных еженедельных доз эфгартигимода PH20 в диапазоне от 750 мг до 1750 мг (с шагом 25 мг)), который меньше, чем медианное значение максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29, полученное при IV-введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг один

раз в неделю. Вертикальная пунктирная линия: 975 мг; горизонтальная пунктирная линия: процент, полученный при SC-введении 975 мг эфгартигимода PH20 один раз в неделю.

5 [0066] **Фигура 17** представляет собой график, демонстрирующий процент смоделированного снижения уровня общего IgG (IgGt supp) в день 29 (минимум) (полученного при SC-введении различных еженедельных доз эфгартигимода PH20 в диапазоне от 750 мг до 1750 мг (с шагом 25 мг)), который меньше, чем медианное значение снижения уровня общего IgG в день 29, полученное при IV-введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг один раз в неделю.

10 [0067] **Фигура 18** представляет собой график, демонстрирующий смоделированную AUEC в различные временные интервалы, полученную при SC-введении 1000 мг эфгартигимода PH20 один раз в неделю и IV-введении 10 мг/кг эфгартигимода один раз в неделю. Точки и столбцы: медианное значение, 5-й и 95-й процентиля AUEC.

15 [0068] **Фигура 19** представляет собой график, демонстрирующий смоделированное максимальное снижение уровня общего IgG в различные временные интервалы, полученное при SC-введении 1000 мг эфгартигимода PH20 один раз в неделю и IV-введении 10 мг/кг эфгартигимода один раз в неделю. Точки и столбцы: медианное значение и 5-й и 95-й процентиля максимального снижения уровня общего
20 IgG.

[0069] **Фигура 20** представляет собой график, демонстрирующий смоделированное снижение уровня общего IgG перед введением доз в дни 8, 15, 22 и 29, полученное при SC-введении 1000 мг эфгартигимода PH20 один раз в неделю и IV-введении 10 мг/кг эфгартигимода один раз в неделю. Точки и столбцы: медианное
25 значение и 5-й и 95-й процентиля снижения уровня общего IgG.

[0070] **Фигура 21** представляет собой график, демонстрирующий смоделированные профили снижения уровня общего IgG после SC-введения 1000 мг эфгартигимода PH20 QW и IV-введении 10 мг/кг эфгартигимода QW. Сплошные линии и зоны: медианное значение, 5-й и 95-й процентиля снижения уровня общего IgG;
30 вертикальные пунктирные линии: день 22 и день 29.

[0071] **Фигура 22** представляет собой схему протокола клинических испытаний подкожного введения эфгартигимода, составленного совместно с rHuPH20.

[0072] **Фигура 23** представляет собой график, демонстрирующий среднее значение (SE) уровней общего IgG (мкг/мл) с течением времени в ходе 4 еженедельных

введений 1000 мг эфгартигимода-PH20 SC или 10 мг/кг эфгартигимода IV и после этого.

5 [0073] **Фигура 24** представляет собой график, демонстрирующий среднее значение (SE) процентного изменения относительно исходного уровня общего IgG с течением времени в ходе 4 еженедельных введений 1000 мг эфгартигимода-PH20 SC или 10 мг/кг эфгартигимода IV и после этого.

10 [0074] **Фигура 25** представляет собой график, демонстрирующий среднее значение разницы и 95% двусторонние доверительные интервалы для разницы в изменении относительно исходного уровня общего IgG между 4 еженедельными введениями 1000 мг эфгартигимода-PH20 SC и 10 мг/кг эфгартигимода IV.

[0075] **Фигура 26** представляет собой график, демонстрирующий профили зависимости средней (SD) концентрации эфгартигимода в сыворотке крови от времени после четвертого еженедельного введения 1000 мг эфгартигимода-PH20 SC или 10 мг/кг эфгартигимода IV (день 22).

15

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0076] В настоящем изобретении предусмотрены стандартные лекарственные формы биологического препарата, которые определены на основании подхода к моделированию, в котором фармакодинамическая (PD) величина дозы для SC-введения согласуется с величиной известной эталонной дозы для IV-введения, в то время как фармакокинетическая (PK) величина дозы для SC-введения меньше, чем величина дозы для IV-введения. Предусмотренные в данном документе стандартные лекарственные формы демонстрируют сопоставимую безопасность и эффективность по сравнению с эталонной дозой для IV-введения и, следовательно, не уступают дозе для IV-введения, предоставляя пациентам более удобный альтернативный способ введения биологического препарата.

20 [0077] Соответственно, в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и PD_{iv} у субъекта при внутривенном введении; стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и PD_{sc} у субъекта при подкожном введении; и соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее 0,8, а соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1.

30

Определения

[0078] При использовании в данном документе термин стандартная лекарственная форма означает фармацевтический лекарственный продукт в той форме, в которой он продается для применения, со специальной смесью активных ингредиентов и неактивных компонентов (вспомогательных веществ), распределенных в определенной дозе. Стандартные лекарственные формы, предусмотренные в данном документе, могут относиться к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых дозировок для субъектов, представляющих собой людей и/или животных, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала (например, от приблизительно 500 мг до приблизительно 2500 мг эфгартигимода или от приблизительно 500 мг до приблизительно 2500 мг эфгартигимода и от приблизительно 1000 ед/мл до приблизительно 3000 ед/мл гHuPH20), рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим разбавителем, носителем или средой-носителем. Неограничивающими примерами подходящих стандартных лекарственных форм являются флаконы, таблетки, капсулы, пастилки, суппозитории, пакеты с порошком, облатки, крахмальные капсулы, ампулы, предварительно заполненные шприцы, отдельные множества любого из вышеперечисленного и другие формы, описанные в данном документе или в целом известные из уровня техники.

[0079] При использовании в данном документе термин «биологический препарат» относится к продукту, который получают из живых организмов или который содержит компоненты живых организмов, например, антитела или фрагменты антител или рекомбинантные белки. В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

[0080] При использовании в данном документе термин «эталонная доза» относится к произвольной дозе биологического препарата для внутривенного введения, PK и/или PD (PK_{iv} и PD_{iv}) которой используют в качестве эталонных величин. В одном варианте осуществления эталонная доза может представлять собой одобренную дозу лекарственного средства, конкретную определенную дозу лекарственного средства или оптимальную дозу лекарственного средства, определенную в ходе клинического испытания(испытаний). В одном варианте осуществления эталонная доза биологического препарата может представлять собой дозу, одобренную регулирующим органом (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и

лекарственных средств (FDA) в США или Европейским агентством лекарственных препаратов (EMA) в Европе) для введения пациенту.

5 [0081] При использовании в данном документе термин « RD_{iv} » относится к дозе биологического препарата для внутривенного введения пациенту, обычно за одно введение.

[0082] При использовании в данном документе термин « RD_{sc} » относится к дозе биологического препарата для подкожного введения пациенту, обычно за одно введение.

10 [0083] При использовании в данном документе термин « PK_{iv} » относится к экспериментально определенной фармакокинетической величине для внутривенно вводимого лекарственного средства. Это значение используется для описания абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства в организме (человека).

15 [0084] При использовании в данном документе термин « PK_{sc} » относится к фармакокинетической величине для подкожно вводимого лекарственного средства. Это значение используется для описания абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства в организме (человека). В одном варианте осуществления PK_{sc} можно определить на основе фармакокинетического моделирования (прогностических способов моделирования). В одном варианте осуществления PK_{sc} можно определить экспериментально или эмпирически (например, на основе опыта).

20 [0085] При использовании в данном документе термин « PD_{iv} » относится к экспериментально определенной фармакодинамической величине для внутривенно вводимого лекарственного средства. В одном варианте осуществления эта величина используется для описания биохимических, физиологических и молекулярных эффектов (клинических эффектов) лекарственного средства на организм (человека) и включает связывание рецепторов (включая чувствительность рецепторов), пострецепторные эффекты и химические взаимодействия.

25 [0086] При использовании в данном документе термин « PD_{sc} » относится к фармакодинамической величине для подкожно вводимого лекарственного средства. В одном варианте осуществления эта величина используется для описания биохимических, физиологических и молекулярных эффектов (клинических эффектов) лекарственного средства на организм (человека) и включает связывание рецепторов (включая чувствительность рецепторов), пострецепторные эффекты и химические

взаимодействия. В одном варианте осуществления PD_{sc} можно определить на основе фармакодинамического моделирования (прогностических способов моделирования). В одном варианте осуществления PD_{sc} можно определить экспериментально или эмпирически (например, на основе опыта).

5 [0087] При использовании в данном документе термин « BL_{iv} » относится к уровню биомаркера (например, IgG) после внутривенного введения биологического препарата субъекту по сравнению с исходным уровнем биомаркера у субъекта.

10 [0088] При использовании в данном документе термин « BL_{sc} » относится к уровню биомаркера (например, IgG) после подкожного введения биологического препарата субъекту по сравнению с исходным уровнем биомаркера у субъекта.

[0089] При использовании в данном документе термин « C_{max} » относится к максимальной концентрации биологического препарата в сыворотке крови.

15 [0090] При использовании в данном документе термин «AUC» относится к площади под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени. AUC основана на скорости и степени выведения биологического препарата после введения.

20 [0091] При использовании в данном документе термин «Fc-домен» относится к части одной тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области и заканчивающейся на C-конце антитела. Соответственно, полный Fc-домен содержит по меньшей мере часть шарнирного домена (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирную область), домен CH2 и домен CH3.

[0092] При использовании в данном документе термин «Fc-область» относится к части нативного иммуноглобулина, образованной Fc-доменами его двух тяжелых цепей. Нативная Fc-область является гомодимерной.

25 [0093] При использовании в данном документе термин «вариант Fc-области» относится к Fc-области с одним или более изменениями по сравнению с нативной Fc-областью. Изменение может включать аминокислотные замены, добавления и/или делеции, связывание дополнительных фрагментов и/или изменение нативных гликанов. Этот термин охватывает гетеродимерные Fc-области, где каждый из входящих в состав Fc-доменов отличается. Этот термин также охватывает одноцепочечные Fc-области, где
30 входящие в состав Fc-домены связаны друг с другом линкерным фрагментом.

[0094] При использовании в данном документе термин «FcRn-связывающий фрагмент» относится к части Fc-области, которая достаточна для обеспечения связывания FcRn.

[0095] При использовании в данном документе термин «фермент гиалуронидаза» относится к ферменту, который катализирует расщепление гиалуроновой кислоты в организме, что может повышать проницаемость ткани для жидкостей или лекарственных средств (например, биологического препарата, вводимого подкожно). В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека PH20 (rHuPH20), который расщепляет гиалуронан (HA).

[0096] При использовании в данном документе термин «снижение уровня IgG» относится к уменьшению уровня (вызывающих заболевание) антител, представляющих собой иммуноглобулины G (IgG), например, в сыворотке крови пациента.

[0097] При использовании в данном документе термин «исходный уровень IgG» относится к уровню IgG у пациента, например, в крови пациента, до первого введения (например, внутривенного или подкожного введения) биологического препарата.

[0098] При использовании в данном документе термин «биоаналитический способ» относится к биоаналитическому анализу, который используется для количественного определения молекул (например, белков, антител, таких как IgG, и терапевтических средств) для обеспечения фармакокинетических оценок, например, для измерения уровня общего IgG в образце сыворотки крови. В одном варианте осуществления биоаналитический способ представляет собой ELISA. В одном варианте осуществления биоаналитический способ представляет собой автоматизированный диагностический анализатор (IVD).

[0099] При использовании в данном документе термин «приблизительно» или «примерно» применительно к измеряемой величине, такой как дозировка, охватывает вариации $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$ от заданного значения или диапазона, которые подходят для выполнения способов, раскрытых в данном документе.

Композиции и способы, в которых используются стандартные лекарственные формы для подкожного введения

[00100] В настоящем изобретении предусмотрены стандартные лекарственные формы биологического препарата для подкожного введения субъекту. Эти стандартные лекарственные формы содержат эффективное количество биологического препарата, где эффективное количество определяют на основании подхода к моделированию, в котором фармакодинамическая (PD) величина дозы для SC-введения согласуется с величиной известной эталонной дозы для IV-введения, в то время как фармакокинетическая (PK) величина дозы для SC-введения меньше, чем величина дозы

для IV-введения. Предусмотренные в данном документе стандартные лекарственные формы демонстрируют сопоставимую безопасность и эффективность по сравнению с эталонной дозой для IV-введения и, следовательно, не уступают дозе для IV-введения, предоставляя пациентам более удобный альтернативный способ введения биологического препарата.

[00101] Ранее известные способы определения дозы для SC-введения основаны на моделях, целью которых является согласование PK-величины дозы для SC-введения и эталонной дозы для IV-введения, что приводит к получению стандартных лекарственных форм с более высокими дозировками биологических препаратов по сравнению со способами, используемыми в данном документе. Соответственно, раскрытые в данном документе стандартные лекарственные формы содержат более низкие дозировки биологического препарата, что может снизить интенсивность проявления нежелательных явлений у пациентов и может обеспечить подкожное введение в качестве альтернативы биологическим препаратам, которые обычно вводятся путем IV-инфузии.

[00102] Соответственно, в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и PD_{iv} у субъекта при внутривенном введении; стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и PD_{sc} у субъекта при подкожном введении; и соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее 0,8, а соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1.

[00103] Также в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} у субъекта при внутривенном введении, при этом стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и BL_{sc} у субъекта при подкожном введении; и соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем приблизительно 0,8, а соотношение BL_{sc}/BL_{iv} составляет от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1.

[00104] Также в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы для подкожного введения биологического препарата, где величина дозы биологического препарата для подкожного введения в стандартной лекарственной форме определена посредством способа, включающего стадии (а) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический

препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определение BL_{sc} ; (c) определение PK_{sc} биологического препарата и (d) определение дозы для подкожного введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8.

5
10
15
[00105] В данном документе также предусмотрен способ определения терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного введения, при этом способ включает: (a) введение дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определение BL_{sc} биологического препарата; (c) определение PK_{sc} биологического препарата и (d) определение дозы для подкожного введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8, за счет чего обеспечивается определение терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного введения.

[00106] В одном варианте осуществления субъектом является здоровый доброволец или животное, отличное от человека.

20
25
[00107] В данном документе также предусмотрен способ лечения субъекта с использованием дозы биологического препарата для подкожного введения, где доза биологического препарата для подкожного введения определена посредством способа, включающего стадии: (a) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ; (b) определения BL_{sc} биологического препарата; (c) определения PK_{sc} биологического препарата и (d) определения дозы для подкожного введения, которая привела бы к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8.

30
[00108] В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,6. В одном варианте осуществления величины PK_{iv} и PK_{sc} представляют собой AUC.

[00109] В одном варианте осуществления BL_{sc} и BL_{iv} представляют собой уровни общего IgG в сыворотке крови субъекта. В одном варианте осуществления уровень

общего IgG в сыворотке крови субъекта анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления биоаналитический способ представляет собой ELISA или автоматизированный диагностический анализатор (IVD).

5 [00110] В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела связывает FcRn. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-домен, сконструированный для оптимизированного связывания с FcRn. В одном варианте осуществления молекула антитела блокирует FcRn.

10 [00111] В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент. В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

[00112] В одном варианте осуществления биологический препарат выбран из группы, состоящей из антител, фрагментов антител, антикоагулянтов, факторов крови, костных морфогенетических белков, ферментов, слитых белков, факторов роста, гормонов, интерферонов, интерлейкинов и тромболитиков.

[00113] В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,6. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,8, приблизительно 0,7, приблизительно 0,6, приблизительно 0,5, приблизительно 0,47 или приблизительно 0,4. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,8. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,7. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,6. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,5. В одном варианте осуществления соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет приблизительно 0,4.

[00114] В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1. В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет 0,9, 1,0 или 1,1. В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет приблизительно 0,9, приблизительно 0,91, приблизительно 0,92, приблизительно 0,93, приблизительно 0,94, приблизительно 0,95, приблизительно 0,96, приблизительно 0,97, приблизительно 0,98 или приблизительно 0,99. В одном варианте осуществления соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет приблизительно 1,0, приблизительно 1,01,

RD_{sc} составляет приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет 25 мг/кг, и RD_{sc} составляет приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления RD_{iv} составляет от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, и RD_{sc} составляет от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг. В
5 одном варианте осуществления RD_{iv} составляет от 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, и RD_{sc} составляет от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2000 мг.

[00123] В одном варианте осуществления величины PK_{iv} и PK_{sc} представляют собой AUC. В одном варианте осуществления величины PD_{iv} и PD_{sc} представляют собой снижение уровня общего IgG в сыворотке крови субъекта.

10 **[00124]** В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма дополнительно содержит фермент гиалуронидазу. В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

[00125] В одном варианте осуществления стандартную лекарственную форму вводят совместно с ферментом гиалуронидазой. В одном варианте осуществления
15 фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

[00126] В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет от приблизительно 1000 ед/мл до приблизительно 3000 ед/мл. В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет
20 приблизительно 1000 ед/мл, приблизительно 1500 ед/мл, приблизительно 2000 ед/мл, приблизительно 2500 ед/мл или приблизительно 3000 ед/мл. В одном варианте осуществления количество фермента гиалуронидазы составляет 2000 ед/мл.

[00127] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 1000 ед/мл до приблизительно 3000 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит
25 приблизительно 1000 ед/мл, приблизительно 1500 ед/мл, приблизительно 2000 ед/мл, приблизительно 2500 ед/мл или приблизительно 3000 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит 1000 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма
30 содержит 1500 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит 2000 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит 2500 ед/мл гHuPH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит 3000 ед/мл гHuPH20.

[00128] В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела

содержит Fc-домен, сконструированный для оптимизированного связывания с FcRn. В одном варианте осуществления молекула антитела блокирует FcRn. В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

5 [00129] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 500 мг до приблизительно 2500 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2000 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2000 мг эфгартигимода.

15 [00130] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 500 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 750 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1000 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1250 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1500 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1750 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 2000 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 2250 мг эфгартигимода. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 2500 мг эфгартигимода.

20 [00131] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 500 мг эфгартигимода и приблизительно 2000 ед/мл гHuRH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 750 мг эфгартигимода и приблизительно 2000 ед/мл гHuRH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1000 мг эфгартигимода и приблизительно 2000 ед/мл гHuRH20. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1250 мг эфгартигимода и приблизительно 2000 ед/мл

[00133] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит молекулу антитела в виде сухого состава для растворения, такого как лиофилизированный порошок, высушенный сублимацией порошок или безводный концентрат. В одном варианте осуществления сухой состав содержится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше.

[00134] В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит молекулу антитела в виде жидкого состава, например, раствора для инъекций или инфузий. В одном варианте осуществления жидкий состав содержится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, саше, предварительно заполненный шприц, предварительно заполненный автоинжектор или картридж для многоразового шприца или аппликатора.

[00135] В одном варианте осуществления единица дозирования на флакон может содержать 0,5 мл, 1 мл, 2 мл, 3 мл, 4 мл, 5 мл, 6 мл, 7 мл, 8 мл, 9 мл, 10 мл, 15 мл или 20 мл молекулы антитела в диапазоне от приблизительно 500 до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления эти препараты можно довести до требуемой концентрации путем добавления стерильного разбавителя в каждый флакон.

[00136] Раскрытые в данном документе составы включают нерасфасованные лекарственные композиции, применимые в изготовлении фармацевтических композиций (например, композиций, которые подходят для введения субъекту или пациенту), которые можно использовать при получении стандартных лекарственных форм. В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию. Такие композиции содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или нескольких профилактических или терапевтических средств (например, молекулы антитела по настоящему изобретению или другого профилактического или терапевтического средства) и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции составляют таким образом, чтобы они были пригодны для подкожного введения субъекту.

Растворимые гиалуронидазы

[00137] В совместных составах, стандартных лекарственных формах и способах, описанных в данном документе, предусмотрены растворимые гиалуронидазы. Растворимые гиалуронидазы включают любые, которые при экспрессии и секреции из клетки существуют в растворимой форме. Такие растворимые гиалуронидазы

включают без ограничения растворимые гиалуронидазы, отличные от человеческих, бактериальные растворимые гиалуронидазы, бычью PH20, овечью PH20 и их варианты. В число растворимых гиалуронидаз входят полипептиды PH20 человека, которые были модифицированы с обеспечением растворимости. Например, гиалуронидазы, такие как PH20 человека, которые содержат гликофосфатидилинозитольный (GPI) якорь, можно сделать растворимыми путем усечения и удаления всего GPI-якоря или его части. В одном варианте осуществления человеческая гиалуронидаза PH20, которая обычно закреплена на мембране посредством GPI-якоря, становится растворимой путем усечения и удаления всего GPI-якоря или его части на С-конце.

10 **[00138]** Растворимые гиалуронидазы также включают активные в нейтральной среде гиалуронидазы, такие как растворимые полипептиды PH20 человека. В одном варианте осуществления гиалуронидаза для применения в композициях, стандартных лекарственных формах и способах, описанных в данном документе, представляет собой растворимую, активную в нейтральной среде гиалуронидазу.

15 **[00139]** Иллюстративные гиалуронидазы включают растворимую форму PH20 из любого вида, такую как растворимая форма PH20 под любым из SEQ ID NO: 5—40 и такую как растворимые полипептиды PH20, представленные под SEQ ID NO: 5 и 18—23. Такие растворимые формы включают их усеченные формы, полностью или частично лишенные С-концевого GPI-якоря, при условии, что гиалуронидаза является растворимой (секретируется после экспрессии) и сохраняет гиалуронидазную активность. Такие формы также обычно представляют собой зрелые формы, которые при экспрессии в клетке лишены сигнального пептида. К растворимым гиалуронидазам также относятся растворимые формы вариантов любой из PH20 из любого вида, представленных под SEQ ID NO: 5—40, которые проявляют гиалуронидазную активность. Варианты включают полипептиды, характеризующиеся по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 5—40. Аминокислотные варианты включают консервативные и неконсервативные мутации. Понятно, что остатки, которые важны или иным образом необходимы для активности гиалуронидазы, такие как остатки, описанные выше или известные специалисту в данной области техники, обычно являются инвариантными и не могут быть изменены. К ним относятся, например, остатки активного центра. Так, например, аминокислотные остатки 111, 113 и 176 (соответствующие остаткам в зрелом полипептиде PH20, представленном под SEQ ID NO: 5) полипептида PH20 человека или его растворимой

формы обычно являются инвариантными и не изменяются. Другие остатки, которые обеспечивают гликозилирование и образование дисульфидных связей, необходимых для правильного сворачивания, также могут быть инвариантными.

5 **[00140]** В одном варианте осуществления растворимая гиалуронидаза обычно заякорена с помощью GPI (например, PH20 человека) и становится растворимой за счет
усечения на С-конце. Такое усечение может обеспечить удаление всей сигнальной
последовательности присоединения GPI-якоря или может обеспечить удаление только
10 части сигнальной последовательности присоединения GPI-якоря. Однако полученный
полипептид является растворимым. В тех случаях, когда растворимая гиалуронидаза
сохраняет часть сигнальной последовательности присоединения GPI-якоря, 1, 2, 3, 4, 5,
6, 7 или более аминокислотных остатков сигнальной последовательности
присоединения GPI-якоря могут сохраняться при условии, что полипептид является
растворимым. Полипептиды, содержащие одну или более аминокислот GPI-якоря,
называются удлиненными растворимыми гиалуронидазами. Специалист в данной
15 области техники может определить, заякорен ли полипептид с помощью GPI, используя
способы, хорошо известные из уровня техники. Такие способы включают без
ограничения использование известных алгоритмов для прогнозирования присутствия и
местоположения сигнальной последовательности присоединения GPI-якоря и ω-сайта,
а также выполнение анализов растворимости до и после расщепления
20 фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазой C (PI-PLC) или D (PI-PLD).

[00141] Удлиненные растворимые гиалуронидазы, такие как те, которые
представлены под SEQ ID NO: 42—47, можно получить путем усечения С-конца любой
гиалуронидазы, заякоренной с помощью природного GPI, так что полученный
полипептид является растворимым и содержит один или более аминокислотных
25 остатков из сигнальной последовательности присоединения GPI-якоря (см., например,
патент США № 8927249). К ним относятся гиалуронидазы, которые являются
активными в нейтральной среде, растворимыми, содержат аминокислотные замены и
характеризуются по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
95% или большей идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 42—47.

30 **[00142]** Как правило, для применения в композициях, комбинациях и способах,
описанных в данном документе, используют растворимую гиалуронидазу человека,
такую как растворимая PH20 человека, такая как полипептид PH20 под любым из SEQ
ID NO: 5 и 18—23 и варианты, характеризующиеся, например, по меньшей мере 98%
идентичностью последовательности с ним. Гиалуронидазы, используемые в способах,

описанных в данном документе, можно получить рекомбинантным путем или можно очистить или частично очистить из природных источников, таких как, например, экстракты семенников. Способы получения рекомбинантных белков, включая рекомбинантные гиалуронидазы, хорошо известны из уровня техники.

5 (a) Растворимая РН20 человека

[00143] Иллюстративной растворимой гиалуронидазой является растворимая РН20 человека. Были получены растворимые формы рекомбинантной РН20 человека, и их можно использовать в композициях, комбинациях и способах, описанных в данном документе. Описание и получение таких растворимых форм РН20 описано, например, в патентах США №№ 7767429, 8202517, 8431380, 8431124, 8450470, 8765685, 8772246, 7871607, 7846431, 7829081, 8105586, 8187855, 8257699, 8580252, 9677061 и 9677062, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[00144] Были получены рекомбинантные растворимые формы РН20 человека, и их можно использовать в композициях, комбинациях и способах, предусмотренных в данном документе. Например, в отношении SEQ ID NO: 4, представляющей последовательность полноразмерного предшественника РН20, которая содержит сигнальную последовательность (остатки 1—35), растворимые формы включают без ограничения усеченные на С-конце полипептиды РН20 человека, представленной под SEQ ID NO: 4, содержащие С-концевой аминокислотный остаток 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499 или 500 из последовательности аминокислот, представленной под SEQ ID NO: 4, или полипептиды, которые демонстрируют по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большую идентичность последовательности с ней, обладают активностью при нейтральном рН и являются растворимыми (секретируются в среду после экспрессии в клетке млекопитающего). Растворимые формы РН20 человека обычно включают те, которые содержат аминокислоты 36—464, представленные в SEQ ID NO: 4. Например, при экспрессии в клетках млекопитающих N-концевая сигнальная последовательность из 35 аминокислот отщепляется во время процессинга, и секретируется зрелая форма белка. Таким образом, к зрелым растворимым полипептидам относятся те, которые содержат аминокислоты 36—467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482 и 483 из SEQ ID NO: 4. В одном варианте осуществления растворимые гиалуронидазы представляют собой растворимые полипептиды РН20 человека, длина которых составляет 442, 443, 444, 445, 446 или 447 аминокислот, такие

как представленные под любым из SEQ ID NO: 5 и 18—23, и их варианты, которые характеризуются, например, по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью аминокислот, представленной под любым из SEQ ID NO: 5 и 18—23, и сохраняют гиалуронидазную активность. Получение таких растворимых форм рекомбинантной PH20 человека описано, например, в патентах США №№ 7767429, 8202517, 8431380, 8431124, 8450470, 8765685, 8772246, 7871607, 7846431, 7829081, 8105586, 8187855, 8257699, 8580252, 9677061 и 9677062.

[00145] Обычно растворимые формы PH20 получают с использованием систем экспрессии белков, которые способствуют корректному N-гликозилированию, чтобы гарантировать сохранение активности полипептида, поскольку гликозилирование является важным для каталитической активности и стабильности гиалуронидаз. Такие клетки включают, например, клетки яичника китайского хомячка (CHO) (например, клетки CHO DG44).

(b) rHuPH20

[00146] rHuPH20 относится к композиции, полученной при экспрессии в клетке, такой как клетка CHO, нуклеиновой кислоты, кодирующей остатки 36—482 из SEQ ID NO: 4, обычно связанные с нативной или гетерологичной сигнальной последовательностью (остатки 1—35 из SEQ ID NO: 4). rHuPH20 получают путем экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, например, кодирующей аминокислоты 1—482 (представленные в SEQ ID NO: 4). Посттрансляционный процессинг удаляет сигнальную последовательность из 35 аминокислот, оставляя полипептид или смесь полипептидов, включая полипептиды, представленные под SEQ ID NO: 5 и 18—23. При получении в культуральной среде наблюдается гетерогенность на С-конце, так что продукт, обозначенный rHuPH20, содержит смесь разновидностей, которая может содержать любую одну или более из SEQ ID NO: 5 и 18—23 в различных количествах. Обычно rHuPH20 получают в клетках, которые способствуют корректному N-гликозилированию для сохранения активности, таких как клетки CHO (например, клетки CHO DG44). Обычно наиболее распространенной разновидностью является полипептид из 446 аминокислот, соответствующий остаткам 36—481 из SEQ ID NO: 4.

(c) Гликозилирование гиалуронидаз

[00147] Гликозилирование, включая N- и O-связанное гликозилирование, некоторых гиалуронидаз, включая растворимые гиалуронидазы PH20, может иметь важное значение для их каталитической активности и стабильности. Для некоторых

гиалуронидаз удаление N-связанного гликозилирования может привести к почти полной инактивации гиалуронидазной активности. Таким образом, для таких гиалуронидаз наличие N-связанных гликанов может быть важным для получения активного фермента.

5 **[00148]** N-связанные олигосахариды делятся на несколько первичных типов (олигоманнозные, комплексные, гибридные, сульфатированные), все из которых содержат ядра (Man) 3-GlcNAc-GlcNAc-, присоединенные через амидный азот остатков Asn, которые входят в состав последовательностей -Asn-Xaa-Thr/Ser- (где Xaa не представляет собой Pro). Сообщалось о гликозилировании по сайту -Asn-Xaa-Cys для 10 С-белка, участвующего в свертывании крови. В некоторых случаях гиалуронидаза, такая как гиалуронидаза PH20, может содержать N-гликозидные и O-гликозидные связи. Например, PH20 содержит O-связанные олигосахариды, а также N-связанные олигосахариды. Существует шесть потенциальных сайтов N-связанного гликозилирования по N82, N166, N235, N254, N368, N393 в PH20 человека, и они 15 представлены в качестве примера в SEQ ID NO: 1.

(d) Варианты

[00149] Были получены варианты растворимых полипептидов PH20, которые характеризуются измененными свойствами, такими как повышенная стабильность и/или активность. В патентах США №№ 9447401 и 10865400, а также в одобренной 20 заявке 16/824572, которые включены посредством ссылки, описана и предоставлена карта структуры/функции PH20 человека с подробным описанием эффектов аминокислотных замен по каждому остатку в каталитическом домене PH20. В этих патентах представлено приблизительно 7000 примеров, в которых были идентифицированы и описаны эффекты замены каждой аминокислоты 15 другими 25 аминокислотами в отношении активности и стабильности. Из уровня техники известно множество вариантов растворимых полипептидов PH20, включая варианты с аминокислотными заменами, делециями и вставками. Специалист в данной области техники легко может получить растворимые гиалуронидазы и их варианты и будет 30 знать свойства полученной гиалуронидазы.

[00150] Другие варианты, известные специалистам в данной области техники, описаны в международных заявках согласно РСТ № WO2020/022791 и WO2020197230A, которые включены посредством ссылки и в которых описаны модифицированные полипептиды PH20. Эти полипептиды, которые являются вариантами полипептидов PH20 под SEQ ID NO: 5—40, содержат замены, вставки и

делеции, в том числе один или несколько аминокислотных остатков S343E, M345T, K349E, L353A, L354I, N356E и I361T. Варианты, которые содержат такие и другие модификации, представлены под SEQ ID NO: 41—96 из международной заявки согласно РСТ № WO2020/022791.

5 **Биологические препараты**

10 **[00151]** В данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы биологического препарата, которые определены на основании подхода к моделированию, в котором фармакодинамическая (PD) величина дозы для SC-введения согласуется с величиной известной эталонной дозы для IV-введения, в то время как фармакокинетическая (PK) величина дозы для SC-введения меньше, чем величина дозы для IV-введения. Предусмотренные в данном документе стандартные лекарственные формы демонстрируют сопоставимую безопасность и эффективность по сравнению с эталонной дозой для IV-введения и, следовательно, не уступают дозе для IV-введения, предоставляя пациентам более удобный альтернативный способ введения биологического препарата.

15 **[00152]** Неограничивающие примеры биологических препаратов, которые можно использовать в стандартных лекарственных формах, предусмотренных в данном документе, включают антитела, фрагменты антител, антикоагулянты, факторы крови, костные морфогенетические белки, ферменты, слитые белки, факторы роста, гормоны, интерфероны, интерлейкины и тромболитики. Дополнительные неограничивающие
20 примеры биологических препаратов, которые можно использовать в стандартных лекарственных формах, предусмотренных в данном документе, включают любой биологический препарат, для которого существует биомаркер, который можно использовать для определения подходящей дозы биологического препарата для подкожного введения, например, уровни IgG можно использовать для определения дозы антагониста FcRn для подкожного введения. В одном варианте осуществления биомаркер присутствует у здоровых субъектов и/или тестовых животных, так что анализ у здоровых добровольцев или тестовых животных можно использовать для определения дозы биологического препарата для подкожного введения.

30 **[00153]** В одном варианте осуществления биологический препарат противодействует связыванию FcRn с Fc-областью антитела. В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой антитело, например, антитело к FcRn. Любое антитело к FcRn подходит для применения в стандартных лекарственных формах, раскрытых в данном документе. В одном варианте

осуществления антитело представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

5 **[00154]** В одном варианте осуществления биологический препарат содержит вариант Fc-области или ее FcRn-связывающего фрагмента, который связывается с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа, или состоит из него.

10 **[00155]** В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент состоит из двух Fc-доменов. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области
15 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов варианта Fc-области
20 состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3.

[00156] В одном варианте осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов
25 состоит из SEQ ID NO: 1.

[00157] В одном варианте осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

30 **[00158]** В одном варианте осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

[00159] В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод (регистрационный номер CAS 1821402-21-4).

Таблица 1. Аминокислотные последовательности вариантов Fc-области

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG

5 Способы применения

[00160] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, включающий подкожное введение стандартной лекарственной формы биологического препарата, раскрытого в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

10 **[00161]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения антитело-опосредованного аутоиммунного заболевания, включающий подкожное введение стандартной лекарственной формы варианта Fc-области, раскрытого в данном документе, или его FcRn-связывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом.

15 **[00162]** В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного трансплантата островковых клеток, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, антинейтрофильных

цитоплазматических аутоантител (ANCA), аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТР, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (BP), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, целиакии спру-дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), синдрома Черджа-Стросс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, холодовой агглютининовой болезни, болезни Крона, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, дефицита фактора VIII, фибромиалгии-фибромиозита, гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, синдрома Гудпасчера, реакции трансплантат против хозяина (GVHD), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, идиопатической мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, склеротического лишая, красной волчанки, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (MMN), миастении гравис (MG), паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, обыкновенной пузырчатки (PV), листовидной пузырчатки (PF), пернициозной анемии, узелкового полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (DM), некротизирующей аутоиммунной миопатии (NAM), антисинтетазного синдрома (ASyS), первичной агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического эпидермального некролиза (TEN), синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, язвенного колита, увеита, герпетического

дерматита, васкулита, васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, витилиго и гранулематоза Вегенера.

[00163] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в две недели. В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в 10—14 дней. В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в три недели. В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

[00164] В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг или приблизительно 1050 мг. В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 950 мг. В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 975 мг. В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 1025 мг. В одном варианте осуществления доза варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента составляет приблизительно 1050 мг.

[00165] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг или приблизительно 1050 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 950 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 975 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1025 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1050 мг.

[00166] В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 2 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает

по меньшей мере 3 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 4 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 5 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 6 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 7 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 8 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает более 8 еженедельных доз.

[00167] В одном варианте осуществления доза представляет собой инъекцию. В одном варианте осуществления доза представляет собой стандартную лекарственную форму.

[00168] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой гHuPH20. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент содержатся в отдельных составах.

[00169] В одном варианте осуществления эфгартигимод вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой гHuPH20. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод содержатся в отдельных составах.

[00170] В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 60% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75% или приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают

первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 5 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 31, 30, 29, 28, 27, 26 или 25 дней после введения первой дозы.

[00173] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—3000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 3000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2500—3500 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2750—3250 мкг/мл.

[00174] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA или автоматизированного диагностического анализатора (IVD). В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием автоматизированного диагностического анализатора (IVD).

[00175] В одном варианте осуществления снижается уровень по меньшей мере одного из подтипов IgG. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG1. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG2. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG3. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG4.

[00176] В одном варианте осуществления вариант Fc-области представляет собой эфгартигимод.

[00177] В одном аспекте в данном документе предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении миастении гравис у пациента-человека.

[00178] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении миастении гравис у пациента-человека, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят подкожно в еженедельной дозе от 950 до 1050 мг, независимо от веса пациента, и получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

[00179] В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг или приблизительно 1050 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 950 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 975 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1025 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1050 мг.

[00180] В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 2 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 3 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 4 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 5 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 6 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 7 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 8 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает более 8 еженедельных доз.

[00181] В одном варианте осуществления доза представляет собой инъекцию. В одном варианте осуществления доза представляет собой стандартную лекарственную форму.

[00182] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой гHuPH20. В одном варианте осуществления

рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент содержатся в отдельных составах. В
5 одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят совместно. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят последовательно. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека вводят
10 перед введением варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека вводят после введения варианта Fc-области или его FcRn-связывающего фрагмента.

[00183] В одном варианте осуществления эфгартигимод вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека. В одном варианте
15 осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой гHuRH20. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод содержатся в отдельных составах. В одном варианте осуществления рекомбинантный
20 фермент гиалуронидазу человека и эфгартигимод вводят совместно. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека и эфгартигимод вводят последовательно. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека вводят перед введением эфгартигимода. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека вводят после
25 введения эфгартигимода.

[00184] В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 60% по сравнению с
исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня
30 общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75% или приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня
общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65% по
сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают
снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее

уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 5 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 31, 30, 29, 28, 27, 26 или 25 дней после введения первой дозы.

[00187] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—3000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 3000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2500—3500 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2750—3250 мкг/мл.

[00188] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA или автоматизированного диагностического анализатора (IVD). В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием автоматизированного диагностического анализатора (IVD).

[00189] В одном варианте осуществления снижается уровень по меньшей мере одного из подтипов IgG. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG1. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG2. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG3. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG4.

[00190] В одном варианте осуществления вариант Fc-области представляет собой эфгартигимод.

[00191] В данном документе также предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении обыкновенной пузырчатки у пациента-человека.

[00192] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении обыкновенной пузырчатки у
5 пациента-человека, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят подкожно в еженедельной дозе от 1950 до 2050 мг, независимо от веса пациента, и получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

[00193] В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет
10 приблизительно 1950 мг, приблизительно 1975 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2025 мг или приблизительно 2050 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1950 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 1975 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 2000 мг.
15 В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 2025 мг. В одном варианте осуществления еженедельная доза составляет приблизительно 2050 мг.

[00194] В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 2 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает
20 по меньшей мере 3 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 4 еженедельные дозы. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 5 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 6 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по
25 меньшей мере 7 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 8 еженедельных доз. В одном варианте осуществления лечение предусматривает более 8 еженедельных доз.

[00195] В одном варианте осуществления доза представляет собой стандартную лекарственную форму.

[00196] В одном варианте осуществления вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой
30 человека. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой rHuPH20. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-

связывающий фрагмент содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент содержатся в отдельных составах.

5 [00197] В одном варианте осуществления эфгартигимод вводят с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека представляет собой гHuRH20. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод содержатся в одном и том же составе. В одном варианте осуществления рекомбинантный фермент гиалуронидаза человека и эфгартигимод
10 содержатся в отдельных составах.

[00198] В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 60% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65%,
15 приблизительно 70%, приблизительно 75% или приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 65% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее
20 приблизительно 70% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 75% по сравнению с исходным уровнем IgG. В одном варианте осуществления получают снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем IgG.

25 [00199] В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель или 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент
30 снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 3 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 4

недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 5 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 6 недель после введения первой дозы.

[00200] В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель или 6 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 2 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 3 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 4 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 5 недель после введения первой дозы. В одном варианте осуществления максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови пациента достигается в течение 6 недель после введения первой дозы.

[00201] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2000—3000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 3000—4000 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2500—3500 мкг/мл. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента снижается до 2750—3250 мкг/мл.

[00202] В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием биоаналитического способа. В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA или автоматизированного диагностического анализатора (IVD). В одном варианте осуществления уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием ELISA. В одном варианте осуществления

уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируют с использованием автоматизированного диагностического анализатора (IVD).

5 [00203] В одном варианте осуществления снижается уровень по меньшей мере одного из подтипов IgG. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG1. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG2. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG3. В одном варианте осуществления снижается уровень IgG4.

[00204] В одном варианте осуществления вариант Fc-области представляет собой эфгартигимод.

10

ПРИМЕРЫ

[00205] Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

Пример 1. Исследование сравнения РК/PD и безопасности доз эфгартигимода + rHuPH20 для подкожного введения

15 [00206] Эфгартигимод (UNII: 961YV2O515) представляет собой полученный из IgG1 человека Fc-фрагмент аллотипа γ_1 (вариант Fc-области), который связывается с наномолярной аффинностью с FcRn человека. Проводили рандомизированное открытое клиническое испытание для оценки безопасности и фармакокинетических (PK)/фармакодинамических (PD) параметров доз эфгартигимода для подкожного (SC) введения.

20

[00207] Для SC введения эфгартигимода в качестве альтернативы IV-инфузии разрабатывали состав для SC-введения с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека PH20 (rHuPH20). Фермент rHuPH20 локально разрушает гиалуронан (HA) в SC-пространстве, что позволяет увеличить дисперсию и абсорбцию совместно вводимых терапевтических средств. Готовый к применению жидкий состав для SC-введения, содержащий эфгартигимод и rHuPH20 (эфгартигимод-PH20), вводили путем инъекции в виде фиксированной дозы. Ожидается, что этот состав и способ введения повысят удобство для пациентов по сравнению с составом для IV-введения и внутривенным введением.

25

30 [00208] Здоровых добровольцев в возрасте 18—70 лет с весом тела в диапазоне 50—100 кг подвергали скринингу в течение 21 дня, а затем рандомизировали на четыре группы лечения ($n = 8$ в каждой группе) следующим образом:

- a. Лечение А: однократное SC-введение эфгартигимода в дозе 750 мг совместно с 2000 ед/мл фермента гиалуронидазы rHuPH20;

b. Лечение В: однократное SC-введение эфгартигимода в дозе 1250 мг совместно с 2000 ед/мл гHuPH20;

c. Лечение С: однократное SC-введение эфгартигимода в дозе 1750 мг совместно с 2000 ед/мл гHuPH20; и

5 d. Лечение D: однократное SC-введение эфгартигимода в дозе 10 мг/кг совместно с 2000 ед/мл гHuPH20.

Анализ фармакокинетических параметров

10 [00209] Промежуточный анализ нескольких фармакокинетических параметров проводили на основе популяции для оценки РК (рандомизированные пациенты, у которых было доступно по меньшей мере одно значение концентрации эфгартигимода в плазме крови). Концентрации эфгартигимода в плазме крови в каждой временной точке отбора образцов анализировали с помощью следующих обобщенных статистических показателей: среднее арифметическое значение, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, стандартное отклонение (SD),
15 рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, минимальное значение, медианное значение, максимальное значение, число наблюдений и число наблюдений, превышающее нижний предел количественного определения (LLOQ).

20 [00210] Средние геометрические значения концентрации в плазме крови в зависимости от времени согласно протоколу показаны для пациента как в линейном, так и в логарифмическом масштабе соответственно.

[00211] Следующие обобщенные статистические показатели оценивали для всех РК-параметров, за исключением t_{\max} : $G_{\text{среднее}}$, GCV, среднее арифметическое значение, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, SD, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, минимальное значение, медианное
25 значение, максимальное значение и число наблюдений.

[00212] Следующие обобщенные статистические показатели оценивали для РК-параметров t_{\max} : число наблюдений, медианное значение, минимальное значение и максимальное значение.

Анализ фармакодинамических параметров

30 [00213] Непрерывные PD-параметры, включая анализ уровня общего IgG, обобщали с описательными статистическими показателями, включая среднее геометрическое значение.

Результаты

[00214] Промежуточный анализ проводили через 22 дня после введения доз для оценки PK- и PD-параметров. Уровни эфгартигимода в сыворотке крови после однократного SC-введения доз у пациентов в группах лечения А—D сравнивали с ранее полученными данными при введении эфгартигимода в дозе 10 мг/кг IV или SC (без гHuPH20) (**фигура 1А и фигура 1В**). PK-данные демонстрируют, что добавление гHuPH20 приводило к увеличению биодоступности эфгартигимода после SC-введения по сравнению с SC-введением без гHuPH20 (см. **таблицу 2**).

Таблица 2. PK-параметры при промежуточном анализе

	С PH20 (1901 элемент данных)								Без PH20 (1702 элемента данных)			
	750 мг SC		1250 мг SC		1750 мг SC		10 мг/кг SC		10 мг/кг SC		10 мг/кг IV	
	Среднее значение	sd	Среднее значение	sd	Среднее значение	sd	Среднее значение	sd	Среднее значение	Sd	Среднее значение	sd
C_{max} (нг/мл)	30850	10305	51388	10672	78438	10209	25600	12886	19435		205750	
T_{max}	1,88	1,09	1,94	0,90	3,56	1,29	2,44	0,94	3,00			
AUC (дни, нг/мл)	164594	13399	308672	23050	469629	31367	151130	14017	137530	15588	265815	13188

10

[00215] PD-результаты промежуточного анализа также сравнивали с ранее полученными данными. Снижение уровня общего IgG после введения 750 мг эфгартигимода SC было меньшим, чем при введении 10 мг/кг IV (**фигура 2А**), тогда как максимальное снижение уровня IgG после введения 1250 мг эфгартигимода SC было сопоставимо с введением 10 мг/кг IV (**фигура 2В**). Как начало снижения уровня общего IgG, так и пролонгированный эффект в отношении снижения уровня общего IgG после введения 1750 мг эфгартигимода SC были сопоставимы с введением 10 мг/кг IV (**фигура 2С**). В группах лечения А—D не наблюдалось существенных нежелательных явлений.

[00216] Это испытание с однократной дозой продемонстрировало безопасность SC введения эфгартигимода совместно с гHuPH20 и указало на то, что SC-введение может привести к снижению уровня общего IgG, которое сопоставимо с IV-введением у здоровых добровольцев.

20

Пример 2. Расчет дозы эфгартигимода для подкожного введения на основе фармакокинетических (PK) и фармакодинамических (PD) данных

5 [00217] Чтобы определить безопасную и эффективную дозу биологического препарата для SC-введения, использовали моделирование PK/PD для согласования снижения уровня общего IgG (PD-параметр) при IV- и SC-введении дозы биологического препарата на основе данных, полученных при однократных SC-введениях биологического препарата, с использованием известной дозы для IV-введения в качестве эталона.

10 [00218] Ранее определенную PK/PD-модель использовали для построения моделирования снижения уровня общего IgG после введения различных доз эфгартигимода для подкожного введения с ферментом гиалуронидазой гHuPH20 и без него. Используя предварительные PK/PD-данные, полученные от субъектов-людей, которых лечили однократными дозами эфгартигимода для подкожного введения (исследование, описанное в примере 1 выше), PK/PD-модель использовали для
15 описания C_{max} и AUC с гHuPH20 или без него и медианной тенденции снижения уровня IgG в дозовых группах.

[00219] Ковариатный анализ веса тела демонстрировал отсутствие статистически значимого влияния веса тела на PK или IgG, позволяя предположить, что для подкожного введения возможна фиксированная доза.

20 Предыдущая PK-модель для эфгартигимода у здоровых добровольцев

[00220] Ранее популяционный PK-анализ проводили для оценки эффектов эфгартигимода в исследовании эфгартигимода на здоровых добровольцах. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы I с однократными и многократными возрастающими дозами для IV-введения для оценки
25 безопасности, переносимости, PK, PD и иммуногенности эфгартигимода у здоровых добровольцев мужского и женского пола без детородного потенциала. Таким образом, PK-модель адекватно отражала профили концентрация-время для эфгартигимода после введения однократных возрастающих доз 0,2, 2, 10, 25 и 50 мг/кг и многократных возрастающих доз. Многократные дозы эфгартигимода или плацебо назначали один раз
30 в 4 дня (q4d) 6 раз (только 10 мг/кг) или один раз в 7 дней (q7d) 4 раза (10 и 25 мг/кг). Окончательная PK-модель представляла собой трехкомпарментную модель с линейным клиренсом и включала предположение, что второй периферический объем (V3) был равен первому периферическому объему (V2). Межиндивидуальную вариабельность (IV) определяли на основании клиренса (CL), центрального объема

распределения ($V1$), межкомpartmentного клиренса (Q) и объема периферических компартментов ($V2 = V3$). Кроме того, ковариацию для IV имплементировали в модели для CL , $V1$ и $V2 = V3$. Использовали аддитивную модель с остаточной ошибкой, которая является стандартной для логарифмически преобразованных данных.

5 [00221] Эту модель расширяли для описания PK эфгартигимода у здоровых добровольцев в еще одном исследовании эфгартигимода. Это было рандомизированное открытое исследование в параллельных группах для сравнения PK, PD, безопасности и переносимости составов на основе эфгартигимода для SC- и внутривенного (IV) введения у здоровых субъектов-мужчин. В этом испытании субъектам назначали либо
10 лечение А (однократная доза 10 мг/кг IV), либо лечение В (однократная доза 10 мг/кг SC), либо лечение С (две дозы для IV-введения по 20 мг/кг с последующими 8 еженедельными дозами по 300 мг для SC-введения). Чтобы описать PK соединения в этом исследовании, к существующей PK-модели добавляли абсорбцию нулевого порядка и оценивали продолжительность процесса нулевого порядка (DUR), а также
15 абсолютную биодоступность (F). Окончательная модель включала IV на основе CL , $V2 = V3$, $V1$, $Q2$ и F . Для повышения стабильности модели оценивали только ковариацию между IV на основе CL и $V2 = V3$.

Обновленный подход к моделированию и предположения для эфгартигимода при совместном введении с гHuPH20.

20 [00222] Целью анализа было моделирование данных 32 субъектов, которых лечили однократной SC-инъекцией 750 мг, 1250 мг, 1750 мг или 10 мг/кг эфгартигимода + гHuPH20 (исследование, описанное в примере 1). Для данных по IV- и SC-введению доз без гHuPH20 в анализ включали ранее полученные данные по PK и IgG для лечения А (однократная доза 10 мг/кг IV) и В (однократная доза 10 мг/кг SC) из
25 предыдущего исследования.

[00223] Во-первых, параметры существующей PK-модели для здоровых добровольцев использовали для прогнозирования данных у здоровых добровольцев в исследовании, описанном в примере 1. Данная модель не позволяла адекватно прогнозировать PK эфгартигимода при совместном введении с гHuPH20, особенно в
30 фазе абсорбции. Поэтому параметры, связанные с абсорбцией (т.е. абсолютную биодоступность и продолжительность процесса абсорбции нулевого порядка), оценивали для исследования, описанного в примере 1, вместе с остаточной ошибкой. Таким образом, описание PK эфгартигимода в новом исследовании улучшилось. Однако фаза абсорбции была описана еще недостаточно точно. Чтобы улучшить

описание абсорбции соединения при совместном введении с гНuPH20, также оценивали константу скорости абсорбции первого порядка k_A (т. е. 0,24 1/ч в **таблице 3**) для исследования, описанного в примере 1, тогда как в предыдущей РК-модели параметр k_A зафиксирован на значении 99, чтобы соответствовать абсорбции нулевого порядка.

5 В результате можно было идентифицировать последовательную модель абсорбции нулевого-первого порядка, и это позволило улучшить описание РК эфгартигимода + гНuPH20. Кроме того, в исследовании, описанном в примере 1, продолжительность процесса нулевого порядка оценили как более низкую по сравнению с ранее полученными данными (т. е. 83,7 ч по сравнению с 131 ч, как указано в **таблице 3**).

10 **[00224]** На последней стадии все РК-параметры оптимизировали на основе ранее полученных данных и исследования, описанного в примере 1. Оценки параметров демонстрировали, что относительная биодоступность и продолжительность процесса нулевого порядка оказались соответственно выше и ниже в исследовании, описанном в примере 1, по сравнению с ранее полученными данными (см. **таблицу 3**). Кроме того,

15 межиндивидуальную вариабельность (ПV) на основе Q2 и корреляцию между ПV на основе клиренса (CL) и ПV в первом периферическом объеме (V2) удаляли, поскольку они не были точно оценены (т. е. RSE% больше 50%). Для повышения стабильности модели межиндивидуальную вариабельность на основе k_A удаляли и оценивали на основе продолжительности абсорбции нулевого порядка. Как демонстрировали

20 визуальные проверки для прогнозирования, РК-модель адекватно отражала типичный профиль концентрации эфгартигимода, а также межиндивидуальную вариабельность между группами лечения в исследовании, описанном в примере 1 (см. **фигуру 3**), и в ранее полученных данных (см. **фигуру 4**). Исследовали влияние веса тела на РК-параметры, но оно оказалось статистически не значимым.

25 **Таблица 3. Оценки параметров на основе РК-модели эфгартигимода для здоровых добровольцев**

Параметр (единица)	Оцените параметры абсорбции для 1901		Окончательная РК (ранее полученные данные и данные, полученные при однократном SC-введении доз)	
	Значение	RSE (%) ^a	Значение	RSE (%) ^a
Структурные параметры				
CL (л/ч)	0,145 FIX ^d	-	0,128	2,5
V1 (л)	4,50 FIX ^d	-	3,41	10,2
Q2 (л/ч)	0,00616 FIX ^d	-	0,00612	6,9
V2 = V3 (л)	7,10 FIX ^d	-	6,74	4,4

	Оцените параметры абсорбции для 1901		Окончательная РК (ранее полученные данные и данные, полученные при однократном SC-введении доз)	
Параметр (единица)	Значение	RSE (%) ^a	Значение	RSE (%) ^a
Q3 (л/ч)	0,194 FIX ^d	-	0,294	5,9
F(-) SC 1702	0,544 FIX ^d	-	0,56	3,3
DUR (ч) SC 1702	131 FIX ^d	-	114	2,6
F(-) SC 1901	0,805	5,2	0,764	3,7
DUR (ч) SC 1901	83,7	1,96	76	5,1
k _A (1/ч) 1702	99 FIX ^d	-	99 FIX ^d	
k _A (1/ч) 1901	0,24	16,1	0,155	17,7
Межиндивидуальная вариабельность				
ω ² C1	0,0342 [18,7% ^b] FIX ^d	-	0,0126 [11,3% ^b]	50,6
ω ² V1	0,102 [32,8% ^b] FIX ^d	-	0,554 [86,0% ^b]	26,1
ω ² V2 = V3	0,046 [21,7% ^b] FIX ^d	-	0,0758 [28,1% ^b]	38,4
ω ² Q2	0,274 [56,1% ^b] FIX ^d	-	-	-
ω ² F	0,164 [42,2% ^b] FIX ^d	-	0,776 [108% ^b]	27,1
ω ² DUR 1901	-	-	0,0716 [27,2% ^b]	29,4
ω ² k _A 1901	0,638 [94,5% ^b]	25,9	-	-
ω ² CL _X V2 = V3	0,0266 [0,656% ^c] FIX ^d	-	-	-
Остаточная вариабельность				
σ ² add	0,0637 [25,6% ^b]	11,2	0,0555 [23,9% ^b]	12,6

^a Относительная стандартная ошибка: CV% = 100 * стандартная ошибка/значение,

^b $100 \cdot \sqrt{2} - 1$,

5 ^c $y/(\%(x) \cdot \%(y))$,

^d значение, фиксированное для оценки из комбинированного анализа исследований эфгартигимод-1501 и эфгартигимод-1901

1702 означает предыдущие исследования (ранее полученные данные)

1901 означает исследование, описанное в примере 1

10 **[00225]** Сравнение 10 мг/кг эфгартигимода SC при совместном введении с гHuRH20 и без нее свидетельствовало о том, что модель абсорбции все еще может быть улучшена для исследования, описанного в примере 1, поскольку наблюдаемое t_{\max} оказалось меньшим, чем прогнозируемое t_{\max} (**фиг. 5**). Исследовали различные модели абсорбции для улучшения описания РК эфгартигимода в исследовании, описанном в

15 примере 1, такие как параллельная абсорбция нулевого-нулевого порядка (с временной задержкой и без нее) и параллельная абсорбция нулевого-первого порядка (с временной

задержкой и без нее). Однако ни одна из этих исследованных моделей не оказалась лучше текущей модели с последовательной абсорбцией нулевого-первого порядка. Поэтому проводили исследование потенциальных зависимостей между PK-параметрами и дозой. Оказалось, что биодоступность в исследовании, описанном в примере 1, увеличивалась с дозой. Тем не менее, включение зависимости от дозы для относительной биодоступности существенно не улучшило описание популяционных и индивидуальных PK-профилей.

[00226] В заключение, популяционная PK-модель для эфгартигимода + rHuPH20 была признана адекватной для анализа PK/PD.

Модель PK/общий IgG

[00227] Модель PK/общий IgG представляла собой модель непрямого ответа, в которой концентрация эфгартигимода стимулировала скорость разрушения общего IgG (k_{out}). Эта модель отражает механизм действия эфгартигимода, который связывает FcRn-рецептор, снижает рециркуляцию общего IgG и вызывает повышенное разрушение общего IgG. Модель E_{max} использовали для количественной оценки взаимосвязи PK/PD (с параметром E_{max} , фиксированным на основе оценки, полученной при комбинированном анализе предыдущих исследований), поскольку эффект эфгартигимода в отношении снижения уровня общего IgG оказался насыщаемым. В модель включали эффекторный компартмент, чтобы обеспечить точное описание задержки снижения концентраций общего IgG. Межиндивидуальную вариабельность (IV) идентифицировали для исходных уровней общего IgG и для активности (EC_{50}) эфгартигимода при условии логарифмически нормального распределения, а остаточную вариабельность описывали с помощью модели пропорциональных ошибок.

[00228] В частности, параметры модели, полученные из предыдущего комбинированного анализа ранее проведенных исследований эфгартигимода, использовали для прогнозирования концентрации общего IgG в исследовании, описанном в примере 1. Для этого предполагалось, что исходный уровень общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, был таким же, как исходный уровень в одном из ранее проведенных исследований (т. е. 8570 мг/л). В целом, модель могла достаточно хорошо прогнозировать дозовые группы с величиной дозы 750 мг, 1750 мг и 10 мг/кг. Однако группа лечения, получавшая 1250 мг, не была спрогнозирована надлежащим образом. Путем оценки исходного уровня общего IgG в исследовании, описанном в примере 1, модель улучшила описание уровня общего IgG в разных дозовых группах (оценки параметров представлены в **таблице 4**). Тем не менее, она по-прежнему

обеспечивала заниженный прогноз концентрации общего IgG в группе, принимавшей 1250 мг. В качестве дополнительной стадии все параметры, за исключением E_{\max} , оптимизировали на основе данных по общему IgG из ранее проведенного исследования и исследования, описанного в примере 1. Что касается других групп лечения в исследовании, описанном в примере 1, межиндивидуальная вариабельность на исходном уровне в группе, получавшей 1250 мг SC, оказалась ниже. Визуальные проверки для прогнозирования демонстрировали, что модель обеспечивала завышенный прогноз межиндивидуальной вариабельности в группе лечения, получавшей 1250 мг SC (**фигура 6**). Кроме того, эта модель обеспечивала заниженный прогноз медианного снижения уровня общего IgG в дозовых группах, получавших 750 мг и 1750 мг SC (**фигура 7**).

[00229] Включение эффекторного компартмента в структуру модели позволило лучше отразить концентрацию общего IgG в дозовых группах при SC-введении, как в ранее полученных данных, так и в исследовании, описанном в примере 1. При использовании этой новой структуры модели EC50 оценивалась как более высокая, поскольку она представляет собой концентрацию в эффекторном компартменте (т. е. 33636 нг/мл по сравнению с 20900 нг/мл в **таблице 4**). Визуальные проверки для прогнозирования подтвердили, что модель отражала как типичные концентрации общего IgG (**фигура 8**), так и их снижение (**фигура 9**) с течением времени, а также межиндивидуальную вариабельность в исследовании, описанном в примере 1. Более того, включение эффекторного компартмента обеспечило обоснованное описание концентрации общего IgG (**фигура 10**) и ее снижения (**фигура 11**) в ранее полученных данных. Таким образом, эта модель считается подходящей для изучения ожидаемого снижения уровня общего IgG в будущих испытаниях.

[00230] Исследовали влияние веса тела на исходные параметры общего IgG и EC50, но оно оказалось статистически не значимым. В заключение, модель популяционной PK/общего IgG для эфгартигимода + rHuPH20 была признана адекватной для моделирования типичной PK и снижения уровня IgG и ее неопределенности для оценки дозы в будущем испытании.

Таблица 4. Оценки параметров на основе PK/PD-модели эфгартигимода для здоровых добровольцев

Параметр (единица)	Только исходный уровень оценивали для данных по однократному SC-введению доз		Окончательная PK/PD (ранее полученные данные и данные по однократному SC-введению доз)	
	Значение	RSE(%) ^a	Значение	RSE(%) ^a
Структурные параметры				
Исходный уровень (мг/л) – 1901	9266	4,6	8754	4,7
Исходный уровень (мг/л) – 1702	11900	-	11435	7,3
k_{out}	0,00179 FIX ^c	-	0,00175	12,6
E_{max}	4,7 FIX ^c	-	4,7 FIX ^c	-
EC ₅₀	20900 FIX ^c	-	33636	17,6
k_{eo}	-	-	0,0288	28,2
Коэффициент Хилла, n	1 FIX ^c	-	1 FIX ^c	-
Межиндивидуальная вариабельность				
ω^2 исходный уровень	0,0991 [32,3% ^b] FIX ^c	-	0,0704 [27,0% ^b]	20,5
ω^2 EC ₅₀	0,296 [58,7% ^b] FIX ^c	-	0,111 [34,3% ^b]	44,6
Остаточная вариабельность				
σ^{12} проп.	0,0126 [11,3% ^b]	23,2	0,0109 [10,5% ^b]	25,2

^a Относительная стандартная ошибка: $CV\% = 100 * \text{стандартная}$

5 ошибка/значение,

^b $100 \cdot \sqrt{2} - 1$,

^c значение, фиксированное для оценки из комбинированного анализа

исследований ранее полученных данных и исследования, описанного в примере 1.

Выводы по моделированию

10 **[00231]** Доступную популяционную PK-модель, разработанную ранее для описания концентрации эфгартигимода в предыдущих исследованиях, уточняли, чтобы обеспечить возможность адекватного отражения PK соединения + гHuPH20 в исследовании, описанном в примере 1. Более подробно, модифицировали модель абсорбции, поскольку группы лечения с SC-введением эфгартигимода + гHuPH20

15 требовали имплементации последовательного процесса нулевого-первого порядка. Кроме того, введение эфгартигимода с гHuPH20 обеспечивало более высокую относительную биодоступность по сравнению с группой 10 мг/кг SC в ранее полученных данных (0,764 по сравнению с 0,560 для дозы с гHuPH20 и без нее соответственно).

20 **[00232]** Окончательная модель PK/общего IgG, ранее разработанная для описания общего IgG у здоровой популяции, представляла собой модель непрямого ответа, в которой концентрация эфгартигимода стимулировала скорость разрушения представляющего интерес биомаркера. Эту модель уточняли путем включения

эффекторного компартмента для адекватного отражения концентрации общего IgG и ее снижения у здоровых добровольцев, которых лечили с применением эфгартигимода + гHuPH20 в исследовании, описанном в примере 1. Не было обнаружено статистически значимого влияния веса тела ни на PK-параметры, ни на PD-параметры.

5 Способы моделирования и допущения при моделировании

[00233] Процедуры моделирования выполняли с использованием R (версия 3.4.4, The R Foundation for Statistical Computing) и RStudio (версия 1.1.463, RStudio Inc, Бостон, США), используемых в сочетании с изготовленным на заказ пакетом для моделирования.

10 [00234] Модели PK и PK/общего IgG, разработанные для описания концентраций эфгартигимода и общего IgG у здоровых добровольцев из исследования, описанного в примере 1, использовали для проведения процедур моделирования. Временные профили концентрации эфгартигимода и общего IgG моделировали на основе типичных оценок параметров PK и общего IgG, представленных в **таблице 5** и **таблице**
15 **6** соответственно. В дополнение к плану действий с введением 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (QW) в течение 12 недель, который представлял собой эталон для этих процедур моделирования, моделировали различные планы действий на основе доз эфгартигимода PH20 при SC-введении в диапазоне от 750 мг до 1750 мг (с шагом 25 мг) QW в течение 12 недель. Для каждого плана действий выполняли 500 процедур
20 моделирования, включая неопределенность параметров. Для эталонной дозы 10 мг/кг IV QW предполагалась инфузия продолжительностью один час при весе тела 70 кг. Для каждого плана действий рассчитывали медианное значение, 5-й и 95-й процентиля следующих трех показателей на основе смоделированных профилей зависимости концентрации общего IgG от времени после введения эфгартигимода:

25 (a) площадь под кривой эффекта для концентраций общего IgG после введения четвертой дозы между днем 22 и днем 29 ($AUEC_{D22-D29}$);

(b) максимальное снижение уровня общего IgG после введения четвертой дозы между днем 22 и днем 29 и

(c) минимальное снижение уровня общего IgG в день 29 (т. е. дано
30 снижение уровня общего IgG до введения дозы в день 29).

Таблица 5. Оценки параметров, применимые к SC-введению эфгартигимода PH20, на основе РК-модели эфгартигимода для здоровых добровольцев

Структурные параметры		
Параметр	Оценка [5% CI; 95% CI]	RSE (%)
CL (л/ч)	0,128 [0,122; 0,134]	2,5
V1 (л)	3,41 [2,73; 4,09]	10,2
Q2 (л/ч)	0,00612 [0,00529; 0,00695]	6,9
V2 = V3 (л)	6,74 [6,16; 7,32]	4,4
Q3 (л/ч)	0,294 [0,260; 0,328]	5,9
K _a (1/ч)	0,155 [0,101; 0,209]	3,7
F (-) SC	0,764 [0,709; 0,818]	5,1
DUR (ч)	76 [68,3; 83,7]	17,7
Межиндивидуальная вариабельность		
Параметр	Значение [%CV]	RSE (%)
ω^2 CL	0,0126 [11,3%]	50,6
ω^2 V1	0,554 [86,0%]	26,1
ω^2 V2 = V3	0,0758 [28,1%]	38,4
ω^2 F	0,776 [108%]	27,1
ω^2 DUR	0,0716 [27,2%]	29,4
Остаточная вариабельность		
Параметр	Значение [%CV]	RSE (%)
σ^2 add	0,0555 [23,9%]	12,6

Таблица 6. Оценки параметров, применимые к SC-введению эфгартигимода PH20, из РК/PD-модели эфгартигимода у здоровых добровольцев

5

Параметр	Оценка [5% CI; 95% CI]	RSE (%)
Исходный уровень IgGt (мг/л)	8574 [7786; 9361]	4,7
K _{out} (1/ч)	0,00175 [0,00132; 0,00218]	12,6
E _{max}	4,70 FIX ^a	-
EC ₅₀ (нг/мл)	33636 [22051; 45220]	17,6
Коэффициент Хилла	1 FIX	28,2
K _{eo} (1/ч)	0,0288 [0,0129; 0,0447]	-

Параметр	Оценка [5% CI; 95% CI]	RSE (%)
Межиндивидуальная вариабельность		
Параметр	Значение [%CV]	RSE (%)
ω^2 исходный уровень	0,0704 [27,0%]	20,5
ω^2 EC50	0,111 [34,3%]	44,6
Остаточная вариабельность		
Параметр	Значение [%CV]	RSE (%)
σ^2 проп.	0,0109 [10,5%]	25,2

RSE (%) рассчитывается как стандартная ошибка/значение * 100; %CV рассчитывается как $\sqrt{\exp(\omega^2)-1} * 100$ или $\sqrt{\exp(\sigma^2)-1} * 100$.

Результаты моделирования

- 5 **[00235]** Медианное значение, а также 5-й и 95-й процентиля показателей, полученных при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, составляли: (а) $AUEC_{D22-D29}$: 949 г ч/л (863 г ч/л; 1030 г ч/л); (b) максимальное снижение уровня общего IgG после введения четвертой дозы между днем 22 и днем 29: -66,59% (-68,96%; -64,38%); и (c) минимальное снижение уровня общего IgG в день 29: -65,75% (-68,43%; -63,42%).
- 10 **[00236]** Смоделированные показатели после введения различных уровней доз эфгартигимода PH20 SC показаны на **фигурах 12, 13 и 14** для $AUEC_{D22-D29}$, максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 и снижения уровня общего IgG в день 29 соответственно. Дозы эфгартигимода PH20 при SC-введении, которые обеспечивали сопоставимые с эталонным планом действий
- 15 медианные значения для этих трех показателей, составляли 925 мг (**фигура 12**), 900 мг (**фигура 13**) и 825 мг (**фигура 14**) соответственно. Эти процедуры моделирования демонстрировали, что дозы для SC-введения эфгартигимода не уступают эталонной дозе для IV-введения.
- 20 **[00237]** Для каждой дозы рассчитывали процент смоделированных значений, превышающих целевой уровень (полученный для эталонного плана действий) для каждого из трех показателей (см. **фигуры 15, 16 и 17**). Эфгартигимод PH20 при SC-введении в дозе 825 мг (минимальное снижение уровня общего IgG в день 29), 900 мг (максимальное снижение уровня общего IgG между днем 22 и днем 29) и 925 мг ($AUEC_{D22-D29}$) обеспечил медианные значения, сопоставимые с эталонным планом
- 25 действий по трем выбранным показателям.

[00238] Эфгартигимод PH20 при SC-введении в дозе 825 мг обеспечивал 34,2% значений $AUEC_{D22-D29}$ выше медианного значения $AUEC_{D22-D29}$, полученного при использовании эталонного плана действий, 32,8% значений максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, и 46,4% значений минимального снижения уровня общего IgG в день 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при использовании эталонного плана действий.

[00239] Кроме того, эфгартигимод PH20 при SC-введении в дозе 900 мг обеспечивал 47,6% значений $AUEC_{D22-D29}$ выше медианного значения $AUEC_{D22-D29}$, полученного при использовании эталонного плана действий, 56,4% значений максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, и 72,4% значений минимального снижения уровня общего IgG в день 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при использовании эталонного плана действий.

[00240] Более того, эфгартигимод PH20 при SC-введении в дозе 925 мг обеспечивал 51,4% значений $AUEC_{D22-D29}$ выше медианного значения $AUEC_{D22-D29}$, полученного при использовании эталонного плана действий, 65,4% значений максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, и 78,4% значений минимального снижения уровня общего IgG в день 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при использовании эталонного плана действий.

[00241] Обзор результатов, полученных при применении нескольких доз эфгартигимода PH20 при SC-введении, показан в **таблице 7** ниже.

Таблица 7. Процент смоделированных показателей, превышающих соответствующий медианный целевой уровень, полученный при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю

Доза эфгартигимода PH20 при SC-введении QW	$AUEC_{D22-D29}$	Максимальный уровень общего $IgG_{D22-D29}$	Минимальный уровень общего IgG_{D29}
825 мг	34,2%	32,8%	46,4%
900 мг	47,6%	56,4%	72,4%
925 мг	51,4%	65,4%	78,4%
975 мг	56,4%	78,0%	89,2%
1000 мг	59,8%	84,0%	92,6%

[00242] Эти результаты позволяют предположить, что при SC-введении требуется доза эфгартигимода PH20, составляющая по меньшей мере 975 мг, чтобы получить более 75% значений максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29, превышающих медианное значение максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 при эталонном плане действий (см. таблицу 7).

Выбор дозы для SC-введения

[00243] Для дальнейшей клинической разработки была выбрана доза эфгартигимода PH20 для SC-введения, составляющая 1000 мг, поскольку согласно прогнозам эта доза будет близка к 5-му перцентилю при эталонном плане действий для $AUEC_{D22-D29}$ и 95-му перцентилю при эталонном плане действий для максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 и минимального снижения уровня общего IgG в день 29.

[00244] В частности, процедуры моделирования продемонстрировали, что (а) доза эфгартигимода PH20 для SC-введения, составляющая 1000 мг, обеспечивала 5-й перцентиль $AUEC_{D22-D29}$, сопоставимый с 5-м перцентилем, полученным при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (**фигура 12**); (б) доза эфгартигимода PH20 для SC-введения, составляющая 950 мг, обеспечивала 95-й перцентиль максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29, сопоставимый с 95-м перцентилем, полученным при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (**фигура 13**); и (с) доза эфгартигимода PH20 для SC-введения, составляющая 900 мг, обеспечивала 95-й перцентиль минимального снижения уровня общего IgG в день 29, сопоставимый с 95-м перцентилем, полученным при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (**фигура 14**).

[00245] Кроме того, процедуры моделирования продемонстрировали, что 1000 мг эфгартигимода PH20 для SC-введения обеспечивали 59,8% значений $AUEC_{D22-D29}$ выше медианного значения $AUEC_{D22-D29}$, полученного при использовании эталонного плана действий (**фигура 15**), 84,0% значений максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (**фигура 16**), и 92,6% значений минимального снижения уровня общего IgG в день 29 ниже соответствующего медианного значения, полученного при использовании эталонного плана действий при введении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю (**фигура 17**) (см. также таблицу 7).

[00246] Кроме того, рассчитывали AUEC (**фигура 18**) и максимальное снижение уровня общего IgG (**фигура 19**), полученные при применении 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW и 10 мг/кг эфгартигимода IV QW между: i) днем 1 и днем 8; ii) днем 8 и днем 15; iii) днем 15 и днем 22 и iv) днем 22 и днем 29. Также получали снижение уровня общего IgG перед введением доз в дни 8, 15, 22 и 29 при применении 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW и 10 мг/кг эфгартигимода IV QW (**фигура 20**). Прогнозировали, что процентные значения смоделированной AUEC, полученные при применении 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW, превышающие медианное значение AUEC, полученное при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, в каждом временном интервале составят (**фигура 18**): i) 0% (между днем 1 и днем 8); ii) 25% (между днем 8 и днем 15); iii) 53,6% (между днем 15 и днем 22); iv) 59,8% (между днем 22 и днем 29) (см. **таблицу 8**).

[00247] Прогнозировали, что процентные значения смоделированного максимального снижения уровня общего IgG, полученные при применении 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW, которые ниже медианного значения максимального снижения уровня общего IgG, полученного при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, в каждом временном интервале составят (**фигура 19**): i) 9,6% (между днем 1 и днем 8); ii) 78,2% (между днем 8 и днем 15); iii) 88,4% (между днем 15 и днем 22) и iv) 84,0% (между днем 22 и днем 29) (см. **таблицу 8**). Прогнозировали, что процентные значения смоделированного снижения уровня общего IgG, полученные при применении 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW, которые ниже медианного значения снижения уровня общего IgG, полученного при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW, составят: i) 9,6% (до введения дозы в день 8); ii) 78,2% (до введения дозы в день 15); iii) 92,0% (до введения дозы в день 22); iv) 92,6% (до введения дозы в день 29) (см. **фигуру 20** и **таблицу 8**).

[00248] Смоделированные профили уровня общего IgG, полученные при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW и 1000 мг эфгартигимода RH20 SC QW, показаны на **фигуре 21**.

Таблица 8. Процент смоделированных показателей при применении 1000 мг эфгартигимода PH20 SC QW в отношении следующего:

Временной интервал	% AUEC^a равняется эталонному значению или больше него	% максимального уровня общего IgG равняется эталонному значению или меньше него	% минимального уровня общего IgG равняется эталонному значению или меньше него
День 1—8	0%	9,6%	9,6%
День 8—15	25,0%	78,2%	78,2%
День 15—22	53,6%	88,4%	92,0%
День 22—29	59,8%	84,0%	92,6%

Вывод

5 **[00249]** На основании сопоставимого PD-параметра снижения уровня общего IgG была предложена доза эфгартигимода, составляющая 1000 мг, вводимая подкожно с rHuPH20, для введения один раз в неделю в клиническом испытании.

10 **[00250]** Модели PK и PK/PD, ранее разработанные для описания концентраций эфгартигимода и общего IgG у здоровых добровольцев из исследования, описанного в примере 1, использовали для выполнения процедур моделирования для обоснования выбора дозы эфгартигимода PH20 для SC-введения один раз в неделю, приводящей к эффекту в отношении уровня общего IgG, аналогичному тому, который наблюдается при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV один раз в неделю. Результаты процедур моделирования свидетельствовали о том, что дозы эфгартигимода PH20 для SC-
15 введения, составляющие 925 мг, 900 мг и 825 мг, обеспечивали медианное значение AUEC_{D22—D29}, максимальное снижение уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 и минимальное снижение уровня общего IgG в день 29, сопоставимые с теми, которые наблюдаются при применении 10 мг/кг эфгартигимода IV QW соответственно.

20 **[00251]** Доза эфгартигимода PH20 для SC-введения, составляющая 1000 мг, была выбрана для будущей клинической разработки, поскольку согласно прогнозам эта доза будет близка к 5-му перцентилю при эталонном плане действий для AUEC_{D22—D29} и 95-му перцентилю при эталонном плане действий для максимального снижения уровня общего IgG между днем 22 и днем 29 и минимального снижения уровня общего IgG в день 29.

25 **Пример 3. Исследование для сравнения фармакодинамики, фармакокинетики, безопасности и переносимости многократных внутривенных**

инфузий эфгартигимода и многократных подкожных инъекций эфгартигимода-РН20 для SC-введения у здоровых субъектов.

[00252] В этом примере описаны протокол и результаты клинического испытания фазы 1, демонстрирующие, что фармакодинамический (PD) эффект 4 подкожных (SC) инъекций 1000 мг эфгартигимода один раз в неделю, составленного совместно с гHuРН20 (эфгартигимод-РН20), не уступает эффекту 4 внутривенных инфузий (IV) эфгартигимода один раз в неделю в дозе 10 мг/кг (см. схему протокола исследования на **фигуре 15**).

[00253] В этом исследовании субъектов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения в открытом режиме эфгартигимода для IV-введения или эфгартигимода-РН20 для SC-введения соответственно. Предполагалось, что сопоставимый PD-эффект приведет к сопоставимой эффективности у пациентов, и исследовали не меньший PD-эффект эфгартигимода при SC-введении по сравнению с IV-введением.

[00254] Доза эфгартигимода для IV-введения, составляющая 10 мг/кг, выбранная для данного исследования, представляет собой дозу, которая, как было показано, является хорошо переносимой, безопасной и ассоциирована с клинической эффективностью у пациентов с генерализованной миастенией гравис. Предполагается, что доза ЭФГАРТИГИМОДА-РН20 для SC-введения, составляющая 1000 мг, приведет к такому же PD-эффекту, что и доза эфгартигимода для IV-введения, составляющая 10 мг/кг, и она была выбрана на основании моделирования и процедур моделирования, описанных в примере 2.

Критерии включения и исключения

[00255] В общей сложности 54 здоровых субъекта рандомизировали в соотношении 1:1 для получения эфгартигимода для IV-введения (27 субъектов) или ЭФГАРТИГИМОДА-РН20 для SC-введения (27 субъектов). Субъектов отбирали на основании критериев включения и исключения, перечисленных ниже.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Возраст субъекта составляет от 18 до 65 лет включительно на день подписания ICF.
2. Субъект является мужчиной или женщиной без детородного потенциала (постменопауза [определяется как непрерывная аменорея в течение по меньшей мере 1 года без альтернативной медицинской причины с

уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH) больше 33,4 МЕ/л; у субъектов, получающих заместительную гормональную терапию, ранее полученное значение до начала лечения больше 33,4 МЕ/л будет считаться доказательством менопаузального статуса]) ИЛИ наличие документально подтвержденной процедуры перманентной стерилизации (т. е. гистерэктомии, двусторонней сальпингэктомии и двусторонней овариэктомии).

3. У субъекта женского пола имеется отрицательный тест на беременность в день -1.

4. Индекс массы тела (BMI) субъекта составляет от 18 до 30 кг/м² включительно при весе от 50 кг или больше до 100 кг или меньше на момент скрининга.

5. Субъект способен понимать требования исследования, предоставить письменное информированное согласие (включая согласие на использование и раскрытие информации о здоровье, связанной с исследованием), желает и способен соблюдать протокольные процедуры (включая необходимые визиты в ходе исследования).

6. Субъект характеризуется хорошим состоянием физического и психического здоровья по мнению исследователя на основании медицинского анамнеза, физикального осмотра, ECG и основных показателей жизненно важных функций; а также результатов биохимических, гематологических, вирусологических исследований и анализа мочи до первого введения IMP.

7. Нестерилизованный субъект мужского пола, ведущий активную половую жизнь с партнером женского пола с детородным потенциалом, должен применять эффективные средства контрацепции. Могут быть включены субъекты мужского пола, практикующие истинное сексуальное воздержание (если это соответствует предпочитаемому и обычному образу жизни участника). В исследование может быть включен стерилизованный субъект мужского пола, перенесший вазэктомию, с документально подтвержденной аспермией после процедуры. Кроме того, ни одному субъекту мужского пола не будет разрешено сдавать сперму в период с момента подписания ICF, на протяжении всего испытания и в течение 90 дней после последнего введения IMP.

8. Состояние кожной ткани на животе субъекта должно позволять

абсорбцию и оценку местной безопасности планируемой SC-инъекции, как определено исследователем.

9. Субъект соглашается прекратить и воздержаться от приема всех лекарственных препаратов (включая лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта и/или по рецепту), за исключением эпизодического применения парацетамола (максимальная доза 2 г/сутки и максимальное количество 10 г/2 недели), применения антацидов и применения ибупрофена (максимальная доза 400 мг/сутки, недопустимо совместное введение с антацидом), за по меньшей мере 2 недели до первого введения эфгартигимода и вплоть до последнего визита для последующего наблюдения в день 78.

10. Субъект соглашается воздерживаться от интенсивной физической активности за по меньшей мере 2 недели до первого введения эфгартигимода и вплоть до последнего визита для последующего наблюдения в день 78.

11. Субъект является некурящим и не применяет какие-либо никотинсодержащие продукты. Некурящим считается индивидуум, который воздерживался от курения в течение по меньшей мере 1 года до скрининга.

12. У субъекта имеется отрицательный результат теста на анализ никотина на момент скрининга и в день -1.

13. У субъекта имеется отрицательный результат анализа мочи на психоактивные вещества (амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, метадон и трициклические антидепрессанты) на момент скрининга и в день -1.

14. У субъекта имеется отрицательный результат анализа мочи на алкоголь на момент скрининга и в день -1.

15. Температура тела субъекта составляет от 35,2°C до 37,6°C на момент скрининга и в день -1.

Критерии исключения:

16. Субъект ранее принимал участие в клинических исследованиях эфгартигимода и ему вводили эфгартигимод.

17. По мнению исследователя, у субъекта имеется известная гиперчувствительность к 1 из компонентов состава на основе эфгартигимода или в анамнезе есть тяжелые аллергические или анафилактические реакции.

18. У субъекта имеется положительный результат при скрининге в отношении любого из следующих состояний

a. У субъекта имеется активная инфекция гепатита В (острая или хроническая) на момент скрининга, как определено посредством серологического анализа на гепатит В (<https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/SerologicChartv8.pdf>).

b. У субъекта имеется положительный результат серологического анализа на антитело к вирусу гепатита С (Ab к HCV).

c. У субъекта имеется положительный результат серологического анализа на вирус иммунодефицита человека (HIV).

19. Субъекты с клинически значимой активной или хронической неконтролируемой бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией на момент скрининга.

20. Субъекты с клиническими признаками других значимых серьезных заболеваний, субъекты, недавно перенесшие обширное оперативное вмешательство, или любая другая причина, которая может исказить результаты испытания или подвергнуть субъекта неоправданному риску.

21. Субъект характеризуется уровнем общего IgG меньше 6 г/л на момент скрининга.

22. У субъекта имеется наличие или последствия заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек или любого другого состояния, которое, как известно, потенциально препятствует абсорбции, распределению, метаболизму или выведению эфгартигимода.

23. У субъекта в анамнезе имеется злокачественное новообразование, если только оно не считается излеченным путем адекватного лечения, без признаков рецидива в течение 3 лет или больше до первого введения эфгартигимода. Субъекты со следующими видами рака могут быть включены в любое время:

a. Подвергнутый адекватному лечению базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи

b. Карцинома шейки матки *in situ*

c. Карцинома молочной железы *in situ* или

d. Случайное гистологическое обнаружение рака предстательной железы (стадия TNM T1a или T1b)

24. У субъекта выявлено клинически значимое отклонение при записи ECG в отношении ритма или проводимости (например, QTcF больше 450 мс для мужчин и QTcF больше 470 мс для женщин, или известный синдром удлиненного интервала QT). Блокада сердца первой степени или синусовая аритмия не будут считаться значительным отклонением от нормы.

25. У субъекта выявлены клинически значимые отклонения в измерениях основных показателей жизненно-важных функций до введения дозы.

26. У субъекта имеется значительная кровопотеря (включая донорство более 500 мл крови), или ему был перелит любой продукт на основе крови в течение 12 недель до (первого) введения эфгартигимода, или запланировано переливание крови в течение 4 недель после окончания исследования.

27. Субъект получал лечение с применением любого лекарственного средства, о котором известно, что оно имеет четко определенный потенциал токсичности для жизненно важного органа, в течение последних 3 месяцев, предшествующих исходному введению эфгартигимода.

28. У субъекта в анамнезе употребление более 21 единицы алкогольных напитков в неделю или алкоголизм или злоупотребление психоактивными веществами/химическими веществами/веществами в анамнезе в течение 2 лет до скрининга (примечание: 1 единица соответствует 330 мл пива, 110 мл вина или 28 мл крепких спиртных напитков). Исключающим также является регулярное употребление большого количества кофе, чая (больше 6 чашек в день) или их эквивалента в течение 3 недель до введения первой дозы.

29. Субъект получал экспериментальное лекарственное средство в течение 3 месяцев или 5 периодов полужизни лекарственного средства (в зависимости от того, что дольше) до первого введения эфгартигимода.

30. Субъект прошел вакцинацию (например, вакциной против гриппа) в течение последних 4 недель перед скринингом.

31. Субъект получал какой-либо системный иммуносупрессант в течение 6 месяцев до исходного введения эфгартигимода.

32. Субъект получал какой-либо системный стероид в течение 3 месяцев до исходного введения эфгартигимода.

33. Субъект получал какое-либо моноклональное антитело в течение 6 месяцев до первого введения эфгартигимода.

34. Субъектом является сотрудник исследователя или исследовательского центра, принимающий непосредственное участие в предлагаемом исследовании или других исследованиях под руководством этого исследователя или исследовательского центра, а также член семьи сотрудника или исследователя.

35. У субъекта имеется какое-либо состояние или обстоятельства, которые, по мнению исследователя, могут сделать субъекта неспособным или не имеющим возможности завершить исследование или соблюдать процедуры и требования исследования.

36. У субъекта имеется какое-либо состояние, препятствующее флеботомии.

37. Субъект является беременной или кормящей женщиной или планирующей забеременеть во время исследования или в течение 90 дней после последнего введения дозы.

38. У субъекта имеется положительный результат ПЦР-анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 в дни -2 или -1.

39. Субъект имел какой-либо контакт с пациентами, положительными на SARS-CoV-2 или COVID-19, в течение последних 2 недель до поступления в клинический исследовательский центр.

Исследуемый продукт, дозировка и способ введения

[00256] Продукт эфгартигимод для IV-введения представляет собой флакон 20R с экстрагируемым объемом 20 мл. Один флакон может содержать 400 мг эфгартигимода.

5 **[00257]** Продукт эфгартигимод-PH20 для SC-введения представляет собой флакон 10R с экстрагируемым объемом 10 мл и концентрацией 165 мг/мл. Флакон готов к применению и может содержать 1650 мг эфгартигимода.

Сопутствующая терапия

[00258] За 2 недели до первого введения эфгартигимода и до окончания исследования субъектам не разрешается применять какие-либо процедуры или лекарственные препараты (включая лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта и/или по рецепту, пищевые добавки, нутрицевтики, витамины и/или растительные добавки, такие как гинкго билоба или зверобой), за исключением эпизодического применения парацетамола (максимальная доза 2 г/сутки и максимальное количество 10 г/2 недели), применения антацидов и применения ибупрофена (максимальная доза 400 мг/сутки, недопустимо совместное введение с антацидом), после консультации и одобрения исследователя.

[00259] Все лекарственные препараты, принимаемые с момента получения подписи информированного согласия до окончания исследования, или препараты, прием которых начат в ходе исследования, будут регистрироваться.

[00260] Также будут регистрироваться любые лекарственные препараты, прием которых начат, прекращен, с повышением дозы или с понижением дозы в ответ на АЕ.

Цели и конечные точки

[00261] Первичная цель исследования – продемонстрировать, что PD-эффект от 4 SC-инъекций эфгартигимода-PH20 по 1000 мг один раз в неделю не уступает эффекту от 4 внутривенных инфузий (IV) эфгартигимода в дозе 10 мг/кг один раз в неделю путем сравнения процентного снижения уровней общего иммуноглобулина G (IgG) через 4 недели (день 29), т. е. через 1 неделю после четвертого введения, используя предел не меньшей эффективности, составляющий 10%.

[00262] Вторичными целями исследования являются:

- сравнить PD-эффект эфгартигимода для IV-введения и эфгартигимода-PH20 для SC-введения с течением времени;
- оценить PK эфгартигимода для IV-введения и эфгартигимода-PH20 для SC-введения; и
- оценить безопасность, переносимость и антитела к лекарственному средству (ADA) для эфгартигимода для IV-введения и эфгартигимода-PH20 для SC-введения.

[00263] Первичной конечной точкой исследования является процентное снижение уровней общего IgG по сравнению с исходным уровнем в день 29 (неделя 4), через 7 дней после четвертого IV- или SC-введения эфгартигимода.

[00264] Вторичными конечными точками исследования являются:

- процентное снижение уровней общего IgG во всех других временных точках оценки, начиная с недели 4;
- процентное снижение уровней подтипов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) во всех временных точках оценки;
- абсолютные значения и изменения относительно исходного уровня для уровней общего IgG и уровней подтипов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) во всех временных точках оценки;
- AUEC для процентного снижения уровней общего IgG и для каждого подтипа за недельный интервал после введения каждой дозы (неделя 1, неделя 2, неделя 3 и неделя 4), за интервал с недели 1 по неделю 4 и в течение всего периода исследования (с недели 1 по неделю 11);
- уровни эфгартигимода в сыворотке крови и полученные РК-параметры; и
- клинические лабораторные оценки, измерения основных показателей жизненно-важных функций, записи ECG, а также частота и характеристика ТЕАЕ.

Сбор и анализ образцов

Фармакокинетика/фармакодинамика

[00265] Концентрацию эфгартигимода в сыворотке крови определяли с применением валидированного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Нижний предел количественного определения (LLOQ) составлял 300 нг/мл. Концентрации рассчитывали путем интерполяции калибровочной кривой. Образцы для контроля качества анализировали на протяжении всего исследования. Их измеренные концентрации использовали для определения межсерийной суммарной погрешности и точности анализов.

[00266] Образцы крови брали в дни исследования 1, 8, 15, 22, 23-27, 29, 36, 50, 64 и 78 (отбирали перед каждым IV- или SC-введением эфгартигимода в дни лечения) для определения уровней общего IgG и подтипов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4).

Оценка антител к лекарственному средству (ADA)

[00267] У субъектов в группе лечения с SC-введением индивидуальные титры ADA в сыворотке и плазме крови против эфгартигимода и гHuPH20 соответственно измеряли до и после SC-инъекции эфгартигимода-PH20. У субъектов в группе лечения

с IV-введением индивидуальные титры ADA в сыворотке крови против эфгартигимода измеряли до и после IV-инфузии эфгартигимода.

[00268] Образцы для определения ADA отбирали в дни исследования 1, 15, 29, 50 и 78.

5 Анализ первичной конечной точки на основе PD-анализа

[00269] Первичную конечную точку определяли как процентное снижение уровней общего IgG по сравнению с исходным уровнем в день 29 (неделя 4), т. е. через 7 дней после четвертого IV- или SC-введения эфгартигимода.

10 **[00270]** Гипотезами для оценки не меньшей эффективности с пределом не меньшей эффективности, составляющим 10%, при сравнении SC-введения с IV-введением были:

- $H_0: \mu_{iv} - \mu_{sc} \geq 10$
- $H_1: \mu_{iv} - \mu_{sc} < 10$

15 **[00271]** μ_{iv} и μ_{sc} представляют собой расчетные средние значения % снижения уровня общего IgG через 4 недели (день 29) в группе субъектов, получающих эфгартигимод посредством IV- или SC-введения соответственно.

20 **[00272]** Модель ковариационного анализа (ANCOVA) использовали для оценки среднего процентного снижения на неделе 4 для каждой группы лечения, а также для определения двустороннего 95% CI для разницы между обеими группами лечения. Модель включала фактор для лечения и исходное значение уровня IgG в качестве ковариаты.

[00273] Когда верхний предел 95% CI (среднее снижение при IV-введении – среднее снижение при SC-введении) был ниже порога, составляющего 10%, состав для SC-введения считался не уступающим составу для IV-введения.

25 Анализ первичной конечной точки на основе PD-анализа

[00274] Вторичные конечные точки PD включали:

- процентное снижение уровней общего IgG во всех других временных точках оценки, начиная с недели 4
 - процентное снижение уровней подтипов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) во всех временных точках оценки
 - абсолютные значения и изменения относительно исходного уровня для уровней общего IgG и уровней подтипов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) во всех временных точках оценки
- 30

- AUEC для процентного снижения уровней общего IgG и для каждого подтипа за недельный интервал после введения каждой дозы (неделя 1, неделя 2, неделя 3 и неделя 4), за интервал с недели 1 по неделю 4 и в течение всего периода исследования (неделя 1 — неделя 11)

5 [00275] Для всех вторичных конечных точек использовали одну и ту же модель ANCOVA. Все конечные точки суммировали для каждой временной точки или интервала и для каждой группы лечения.

Результаты

Фармакодинамика (PD)

10 [00276] Промежуточный анализ данных исследования демонстрирует, что абсолютные значения уровня общего IgG и процентные изменения уровней IgG относительно исходного уровня с течением времени для групп эфгартигимода-PH20 для SC-введения и эфгартигимода для IV-введения представлены на **фигуре 16** и **фигуре 17** соответственно.

15 [00277] Характер снижения уровня общего IgG сопоставим в обеих группах лечения, при этом максимальное снижение достигается примерно через 1 неделю после последнего введения. После этого среднее значение уровня общего IgG медленно увеличивалось и возвращалось к исходному уровню к дню 64 (т. е. через 42 дня после последнего введения). Следует отметить, что вследствие прекращения сбора данных количество наблюдений после дня 29 постепенно уменьшается (см. **таблицу 9**).

20 **Таблица 9. Обобщенные статистические показатели процентного изменения уровня общего IgG относительно исходного уровня после введения 4 еженедельных доз по 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения и 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения**

Группа	Исследование	N	Среднее значение	Медианное значение	SD	SE	Минимум	Максимум
IV	8	23	-37,52	-37,37	6,23	1,3	-49,3	-24,54
	15	23	-57,74	-57,14	5,43	1,13	-72,28	-46,57
	22	23	-66,46	-67,02	5,07	1,06	-74,65	-55,14
	23	23	-67,53	-68,17	4,88	1,02	-75,7	-54,81
	24	23	-68,04	-68,79	5,62	1,2	-77,79	-58,15
	25	23	-67,18	-67,31	4,9	1,02	-77,21	-55,6
	26	23	-67,95	-68,07	4,79	1	-76,57	-55,6
	27	23	-66,89	-67,54	5,87	1,22	-76,21	-53,39
	29	23	-66,77	-68,57	6,81	1,42	-75,29	-45,04
	36	23	-53,01	-57,02	13,91	2,9	-69,71	-7
	50	13	-21,11	-23,67	15,83	4,39	-37,48	4,32
64	6	-2,74	-2,92	9,7	3,96	-13,33	12,52	
PH20 для SC-	8	21	-35,87	-36,7	7,55	1,65	-45,58	-14,84
	15	21	-57,35	-58,54	7,34	1,6	-68,38	-40,51

Группа	Исследование	N	Среднее значение	Медианное значение	SD	SE	Минимум	Максимум
введения	22	21	-66,99	-69,57	6,45	1,41	-76,62	-52,81
	23	21	-65,89	-67,05	6,69	1,46	-73,85	-47,86
	24	21	-66,76	-67,42	5,64	1,23	-76,18	-57,44
	25	21	-66,65	-67,52	6,26	1,37	-75,22	-54,6
	26	21	-66,59	-67,02	5,6	1,22	-76,52	-57,7
	27	21	-66,63	-67,74	6,29	1,37	-76,87	-56,38
	29	21	-67,51	-69,44	5,72	1,25	-75,21	-55,61
	36	17	-60,41	-62,17	7,91	1,92	-70,54	-48,25
	50	14	-32,02	-32,21	10,08	2,69	-46,62	-13,65
64	4	-1,56	-2,79	3,59	1,8	-4,39	3,7	

[00278] Первичную конечную точку этого исследования определяли как процентное снижение уровня общего IgG относительно исходного уровня через 1 неделю после четвертого введения исследуемого лекарственного препарата (т. е. в день 29). Чтобы получить доверительный интервал (CI) для разницы в процентном изменении уровня общего IgG относительно исходного уровня между 2 группами лечения, использовали ковариационный анализ (ANCOVA), включая фактор для группы лечения и исходный уровень IgG в качестве ковариаты. На основе этой модели получали 95% двусторонние CI для разницы в процентном изменении относительно исходного уровня для дня 29 и предыдущих еженедельных визитов.

[00279] На основании этой модели разница в снижении уровня общего IgG в день 29 составила 1,23 процентных пункта (PP) (см. таблицу 10), что означает несколько большее снижение уровня общего IgG при SC-введении доз эфгартигимода-РН20 по сравнению с IV-введением доз эфгартигимода. Хотя оценка не меньшей эффективности не была целью промежуточных анализов, результаты удовлетворяют критериям не меньшей эффективности: нижний предел (-2,68 PP) 95% CI разницы между группами лечения в день 29 уже был выше предварительно установленного предела не меньшей эффективности, составляющего -10%. Фактически, все нижние пределы доверительных интервалов для значений разницы в снижении уровня общего IgG в день 8, 15 и 22 оказались выше этого предварительно установленного предела не меньшей эффективности (см. фигуру 18 и таблицу 10).

Таблица 10. Обобщенные статистические данные для сравнения процентного изменения уровня общего IgG относительно исходного уровня между группами лечения эфгартигимодом для IV-введения и эфгартигимодом-PH20 для SC-введения (IV - PH20 SC) в течение первых 4 недель лечения

День исследования	Нижний CL	Разница	
		% изменение уровня общего IgG (IV - PH20 SC)	Верхний CL
8	-5,8922	-1,554	2,7837
15	-3,9677	0,023	4,0146
22	-2,3643	1,146	4,6566
29 (первичная конечная точка)	-2,6777	1,230	5,1372

- 5 [00280] Результаты промежуточного анализа позволяют предположить, что влияние 4 еженедельных SC-инъекций 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения на процентное изменение уровня общего IgG относительно исходного уровня вплоть до дня 29 не уступает влиянию 4 еженедельных IV-инфузий 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения.
- 10 [00281] После введения эфгартигимода-PH20 для SC-введения и эфгартигимода для IV-введения среднее процентное изменение уровней общего IgG относительно исходного уровня снижалось после каждого введения дозы эфгартигимода вплоть до максимального снижения на 67,5% в день 29 (через 7 дней после последней инъекции) и на 68,0% в день 26 (через 4 дня после последней инфузии) соответственно.
- 15 [00282] Исходные уровни общего IgG, а также уровни во время максимального снижения были сопоставимы между обеими группами лечения, т. е. 8003 мкг/мл и 8968 мкг/мл на исходном уровне и 2600 мкг/мл и 2829 мкг/мл во время максимального снижения после эфгартигимода-PH20 для SC-введения и эфгартигимода для IV-введения соответственно (см. таблицу 11).

Таблица 11. Обобщенные статистические показатели для уровня общего IgG (мкг/мл) с течением времени

День исследования	N	Среднее значение	Медианное значение	SD	SE	Минимум	Максимум
IV							
1	23	8968,26	8750	2763,82	576,3	4100	14300
8	23	5584,78	5550	1761,56	367,31	2510	9110
15	23	3751,3	3610	1176,87	245,39	2060	6000
22	23	2971,3	2780	962,59	200,71	1610	5450
23	23	2860,43	2670	847,81	176,78	1600	4610
24	22	2827,27	2555	875	186,55	1650	4750
25	23	2890,87	2730	863,38	180,03	1470	4880
26	23	2829,13	2730	843,18	175,81	1400	4500
27	23	2929,57	2790	961,46	200,48	1520	5360
29	23	2928,26	2710	940,71	196,15	1560	4750
36	23	4153,48	3630	1624,64	338,76	2030	7970
50	13	6684,62	6540	1684,35	467,16	4240	9710
64	6	9345	9985	1591,7	649,81	7280	11000
SC-PH20							
1	21	8002,86	7860	1830,85	399,52	4980	11500
8	21	5140,95	5030	1310,03	285,87	2710	8030
15	21	3407,62	3550	899,81	196,35	1750	4730
22	21	2610,48	2720	640,55	139,78	1500	3530
23	21	2703,81	2780	683,99	149,26	1530	3900
24	21	2639,52	2650	647,62	141,32	1560	3660
25	21	2661,9	2690	737,64	160,97	1400	4060
26	21	2650,95	2710	645,14	140,78	1580	3760
27	21	2642,86	2720	640,15	139,69	1470	3480
29	21	2600,48	2700	699,1	152,56	1450	3650
36	17	3292,94	3500	725,06	175,85	2140	4490
50	14	5507,14	5415	1464,33	391,36	3570	9670
64	4	9170	9400	2230,61	1115,3	6680	11200

Фармакокинетика (PK)

- 5 [00283] PK-профиль после четвертого еженедельного введения 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения или 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения представлен на **фиг. 19**, и PK-параметры обобщены в **таблице 12**. Для этой промежуточной оценки PK-параметры рассчитывали на основе запланированного времени отбора образцов.

Таблица 12. Обобщенные статистические показатели для PK-параметров эфгартигимода после четвертого еженедельного введения 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения или 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения у здоровых субъектов

	Эфгартигимод для IV-введения, 10 мг/кг	Эфгартигимод-PH20 для SC-введения, 1000 мг
n	23	21
C _{trough} (мкг/мл), среднее значение (SD)	13,6 (5,32)	19,9 (7,11)
C _{max} (мкг/мл), среднее значение (SD)	225 (69,7)	46,6 (11,9)
t _{max} (ч), медианное значение (для мин. и макс. значений)	1,0 (1,0—4,0)	48,0 (8,0—96,0)
AUC _{0—168 ч} (мкг·ч/мл), среднее значение (SD)	6664 (1085)	5699 (1278)
t _{1/2} (ч), среднее значение (SD)	75,6 (13,2)	83,2 (16,3)

5

[00284] После многократных инъекций 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения через 24 и 120 часов после введения дозы наблюдалась фаза плато, состоящая из 1 или более пиков, что указывает на длительную фазу абсорбции вследствие SC-пути введения. Медианное значение t_{max} составляло 48 часов с индивидуальными значениями в диапазоне от 8 до 96 часов. Среднее значение (SD) C_{trough} и C_{max} эфгартигимода после четвертой SC-инъекции составляло 19,9 (7,11) мкг/мл и 46,6 (11,9) мкг/мл соответственно.

10

[00285] Исходя из средних значений, C_{max} и AUC_{0—168ч} были соответственно примерно на 80% и 15% ниже, тогда как C_{trough} была примерно на 50% выше после введения 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения по сравнению с 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения. Кажущийся период полувыведения (t_{1/2}) был сопоставим со средними значениями (SD), составляющими 83,2 (16,3) часа и 75,6 (13,2) часа, после введения 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения и 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения соответственно.

15

20

Вывод

25

[00286] Фиксированная доза 1000 мг эфгартигимода-PH20 для SC-введения приводит к аналогичному снижению уровня общего IgG и, следовательно, не уступает дозе 10 мг/кг эфгартигимода для IV-введения. Это было удивительно, поскольку, если бы для расчета дозы для SC-введения эфгартигимода использовалась классическая PK-модель с биодоступностью, сопоставимой с эффективной дозой для IV-введения, эта доза была бы вдвое больше, чем доза для IV-введения, рассчитанная по весу

(биодоступность эфгартигимода для SC-введения составляет приблизительно 47% биодоступности эфгартигимода для IV-введения). Вместо этого подход к моделированию PK/PD, основанный на сопоставлении PD-параметров с эталонной дозой для IV-введения, описанный в примере 2, позволил идентифицировать фиксированную дозу, которая является безопасной и эффективной и, вероятно, приведет к повышению соблюдения пациентами режима лечения.

* * *

[00287] Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. Действительно, различные модификации настоящего изобретения в дополнение к описанным станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00288] Все ссылки (например, публикации, или патенты, или заявки на патент), процитированные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка (например, публикация, или патент, или заявка на патент) была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки во всей ее полноте для всех целей. Другие варианты осуществления находятся в пределах следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стандартная лекарственная форма для подкожного введения биологического препарата, где:

5 (a) указанный биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и PD_{iv} у субъекта при внутривенном введении;

(b) указанная стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и PD_{sc} у субъекта при подкожном введении; и

10 (c) соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,8, и соотношение PD_{sc}/PD_{iv} составляет от 0,9 до 1,1.

2. Стандартная лекарственная форма по п. 1, где RD_{iv} составляет 10 мг/кг, и RD_{sc} составляет приблизительно 1000 мг.

15

3. Стандартная лекарственная форма по п. 1, где RD_{iv} составляет 25 мг/кг, и RD_{sc} составляет приблизительно 2000 мг.

4. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—3, где значения PD_{iv} и PD_{sc} представляют собой снижение уровня общего IgG.

20

5. Стандартная лекарственная форма для подкожного введения биологического препарата, где:

25 (a) биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и VL_{iv} у субъекта при внутривенном введении;

(b) стандартная лекарственная форма содержит RD_{sc} биологического препарата, которая приводит к PK_{sc} и VL_{sc} у субъекта при подкожном введении; и

30 (c) соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем приблизительно 0,8, и соотношение VL_{sc}/VL_{iv} составляет от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1.

6. Стандартная лекарственная форма для подкожного введения биологического препарата, где величина дозы биологического препарата для

подкожного введения в стандартной лекарственной форме определена посредством способа, включающего стадии:

- 5 (a) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ;
- (b) определения BL_{sc} биологического препарата;
- (c) определения PK_{sc} биологического препарата и
- 10 (d) определения дозы для подкожного введения, которая приведет к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8.

7. Стандартная лекарственная форма по п. 5 или п. 6, где BL_{sc} и BL_{iv} представляют собой уровни общего IgG в сыворотке крови субъекта.

15 8. Способ по п. 7, где уровень общего IgG в сыворотке крови субъекта анализируют с использованием биоаналитического способа.

9. Способ по п. 8, где биоаналитический способ представляет собой ELISA или автоматизированный диагностический анализатор (IVD).

20 10. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 5—9, где субъектом является здоровый доброволец или животное, отличное от человека.

25 11. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—10, где соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7.

12. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—10, где соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,6.

30 13. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—12, где значения PK_{iv} и PK_{sc} представляют собой AUC.

14. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—13, где биологический препарат выбран из группы, состоящей из антител, фрагментов антител,

антикоагулянтов, факторов крови, костных морфогенетических белков, ферментов, слитых белков, факторов роста, гормонов, интерферонов, интерлейкинов и тромболитиков.

5 15. Стандартная лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где биологический препарат представляет собой антитело.

 16. Стандартная лекарственная форма по п. 15, где антитело представляет собой антитело к FcRn.

10 17. Стандартная лекарственная форма по п. 16, где антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

15 18. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—14, где биологический препарат содержит вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, который связывается с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа, или состоит из него.

20 19. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 16—18, где биологический препарат противодействует связыванию FcRn с Fc-областью антитела.

 20. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—13, где биологический препарат представляет собой эфгартигимод.

25 21. Стандартная лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая фермент гиалуронидазу.

 22. Стандартная лекарственная форма по п. 21, где фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

30 23. Стандартная лекарственная форма по п. 21, где фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96.

24. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—20, которая вводится совместно с ферментом гиалуронидазой.

25. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 1—20, которая вводится до или после введения фермента гиалуронидазы.

26. Стандартная лекарственная форма по п. 25, где фермент гиалуронидаза представляет собой гHuPH20.

27. Стандартная лекарственная форма по любому из пп. 22—26, где количество фермента гиалуронидазы составляет от 1000 ед/мл до 3000 ед/мл, предпочтительно 2000 ед/мл.

28. Стандартная лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении аутоиммунного заболевания.

29. Стандартная дозировка для применения по п. 28, где аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного трансплантата островковых клеток, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA), аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТР, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (BP), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, целиакии спру-дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), синдрома Черджа-Стросс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, холодовой агглютининовой болезни, болезни Крона, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, дефицита фактора VIII, фибромиалгии-фибромиозита,

гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, синдрома Гудпасчера, реакции трансплантат против хозяина (GVHD), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, идиопатической мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, склеротического лишая, красной волчанки, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (MMN), миастении гравис (MG), паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, обыкновенной пузырчатки (PV), листовидной пузырчатки (PF), пернициозной анемии, узелкового полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (DM), некротизирующей аутоиммунной миопатии (NAM), антисинтезазного синдрома (ASyS), первичной агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического эпидермального некролиза (TEN), синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, язвенного колита, увеита, герпетиформного дерматита, васкулита, васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, витилиго и гранулематоза Вегенера.

30. Способ определения терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного введения, при этом способ включает:

(a) введение дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ;

(b) определение BL_{sc} биологического препарата;

(c) определение PK_{sc} биологического препарата и

(d) определение дозы для подкожного введения, которая приведет к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8,

за счет чего обеспечивается определение терапевтически эффективной дозы биологического препарата для подкожного введения.

5 31. Способ по п. 30, где субъектом является здоровый доброволец или животное, отличное от человека.

32. Способ лечения субъекта с применением дозы биологического препарата для подкожного введения, где доза биологического препарата для подкожного введения определена посредством способа, включающего стадии:

10 (a) введения дозы биологического препарата для подкожного введения субъекту, где биологический препарат характеризуется RD_{iv} , которая приводит к PK_{iv} и BL_{iv} ;

(b) определения BL_{sc} биологического препарата;

(c) определения PK_{sc} биологического препарата и

15 (d) определения дозы для подкожного введения, которая приведет к соотношению BL_{sc}/BL_{iv} , составляющему от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, и соотношению PK_{sc}/PK_{iv} , составляющему менее чем приблизительно 0,8.

20 33. Способ по любому из пп. 30—32, где соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,7.

34. Способ по любому из пп. 30—32, где соотношение PK_{sc}/PK_{iv} составляет менее чем 0,6.

25 35. Способ по любому из пп. 30—32, где значения PK_{iv} и PK_{sc} представляют собой AUC.

30 36. Способ по любому из пп. 30—35, где биологический препарат выбран из группы, состоящей из антител, фрагментов антител, антикоагулянтов, факторов крови, костных морфогенетических белков, ферментов, слитых белков, факторов роста, гормонов, интерферонов, интерлейкинов и тромболитиков.

37. Способ по любому из пп. 30—36, где VL_{sc} и VL_{iv} представляют собой уровни общего IgG в образце сыворотки крови субъекта.
38. Способ по п. 37, где уровень общего IgG в сыворотке крови субъекта анализируют с использованием биоаналитического способа.
39. Способ по п. 38, где биоаналитический способ представляет собой ELISA или автоматизированный диагностический анализатор (IVD).
40. Способ по любому из пп. 30—39, где биологический препарат представляет собой антитело.
41. Способ по п. 40, где антитело представляет собой антитело к FcRn.
42. Способ по п. 41, где антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).
43. Способ по любому из пп. 30—39, где биологический препарат содержит вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, который связывается с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа, или состоит из него.
44. Способ по любому из пп. 30—43, где биологический препарат противодействует связыванию FcRn с Fc-областью антитела.
45. Способ по п. 43, где биологический препарат представляет собой эфгартигимод.
46. Способ по п. 45, где RD_{iv} составляет 10 мг/кг.
47. Способ по п. 45, где RD_{iv} составляет 25 мг/кг.

48. Способ по любому из пп. 30—47, где терапевтически эффективное количество биологического препарата вводят совместно с ферментом гиалуронидазой.

49. Способ по любому из пп. 30—47, где терапевтически эффективное количество биологического препарата вводят до или после введения фермента гиалуронидазы.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96.

51. Способ по п. 48 или п. 49, где фермент гиалуронидаза представляет собой rHuPH20.

52. Способ по любому из пп. 48—51, где количество фермента гиалуронидазы составляет от 1000 ед/мл до 3000 ед/мл, предпочтительно 2000 ед/мл.

53. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении миастении гравис у пациента-человека, где:

- вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводится подкожно в виде еженедельной дозы от 950 до 1050 мг, независимо от веса пациента, и

- достигается снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

54. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по п. 53, где еженедельная доза составляет приблизительно 1000 мг.

55. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент, где Fc-домены Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях согласно EU по Kabat 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно, для применения в лечении обыкновенной пузырчатки у пациента-человека, где:

- вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводится подкожно в виде еженедельной дозы от 1950 до 2050 мг, независимо от веса пациента, и

5 - достигается снижение уровня общего IgG в сыворотке крови пациента, составляющее по меньшей мере 60% по сравнению с исходным уровнем IgG.

56. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по п. 55, где еженедельная доза составляет приблизительно 2000 мг.

10 57. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 17—21, где лечение предусматривает по меньшей мере 4 еженедельные дозы.

15 58. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—57, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводится с ферментом гиалуронидазой.

20 59. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по п. 58, где вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент вводится до или после введения фермента гиалуронидазы.

25 60. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по п. 58 или п. 59, где фермент гиалуронидаза содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5—96.

61. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 58—60, где фермент гиалуронидаза представляет собой rHuPH20.

30 62. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—61, где процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы.

63. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—61, где максимальный процент снижения уровня общего IgG в сыворотке крови достигается в течение 1 месяца после введения первой дозы.

5

64. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—61, где уровень общего IgG снижается до 2500—3500 мкг/мл.

10

65. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—64, где уровень общего IgG в сыворотке крови пациента анализируется с использованием биоаналитического способа, предпочтительно ELISA или автоматизированного диагностического анализатора (IVD).

15

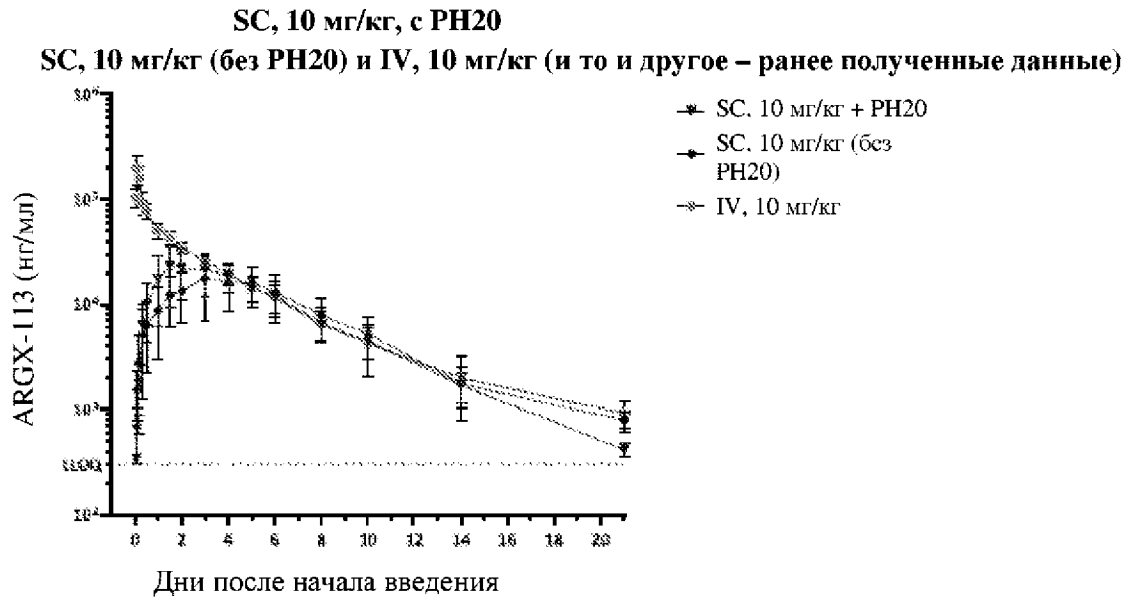
66. Вариант Fc-области или его FcRn-связывающий фрагмент для применения по любому из пп. 53—65, где уровень по меньшей мере одного из подтипов IgG снижается.

20

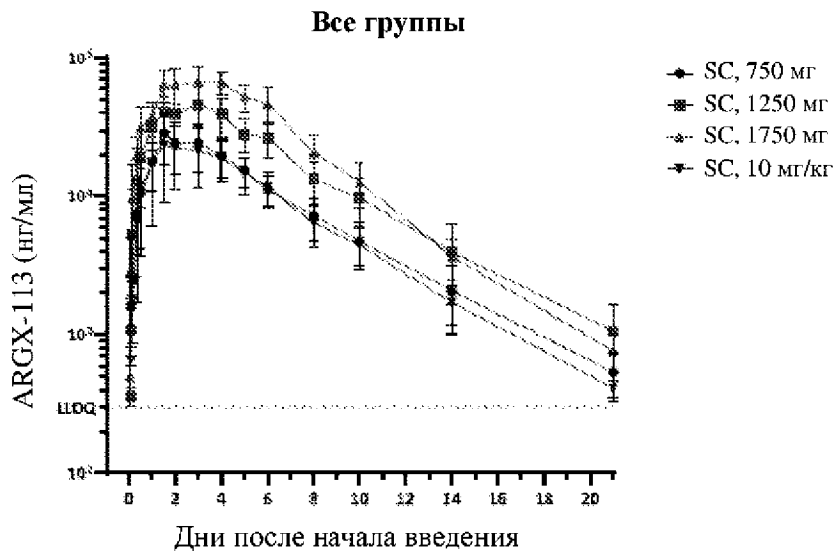
67. Вариант Fc-области для применения по любому из пп. 53—66, где вариант Fc-области представляет собой эфгартигимод.

ФИГУРА 1

А.

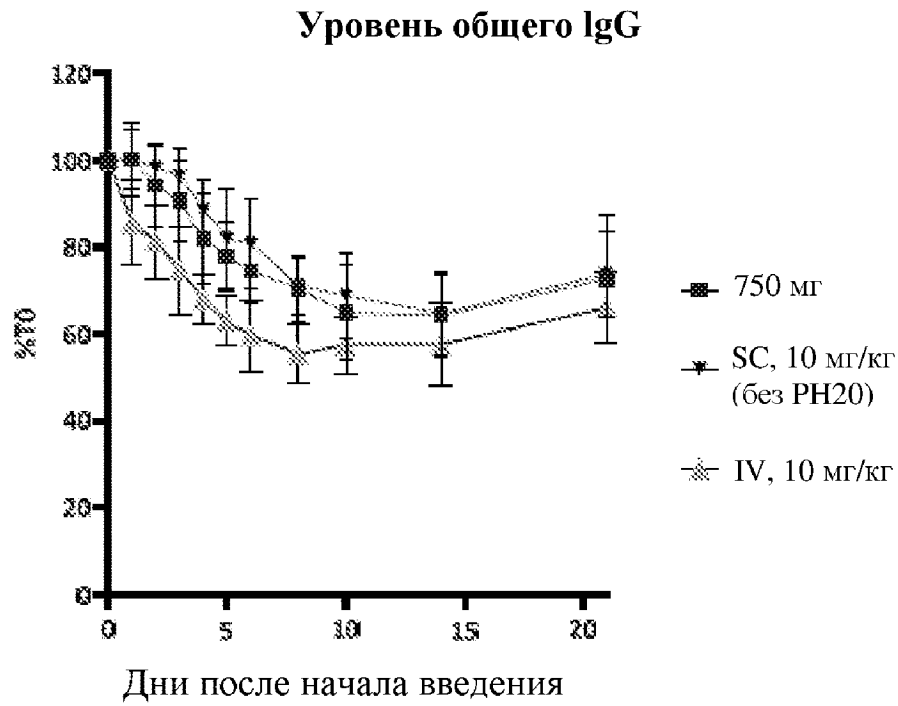


В.

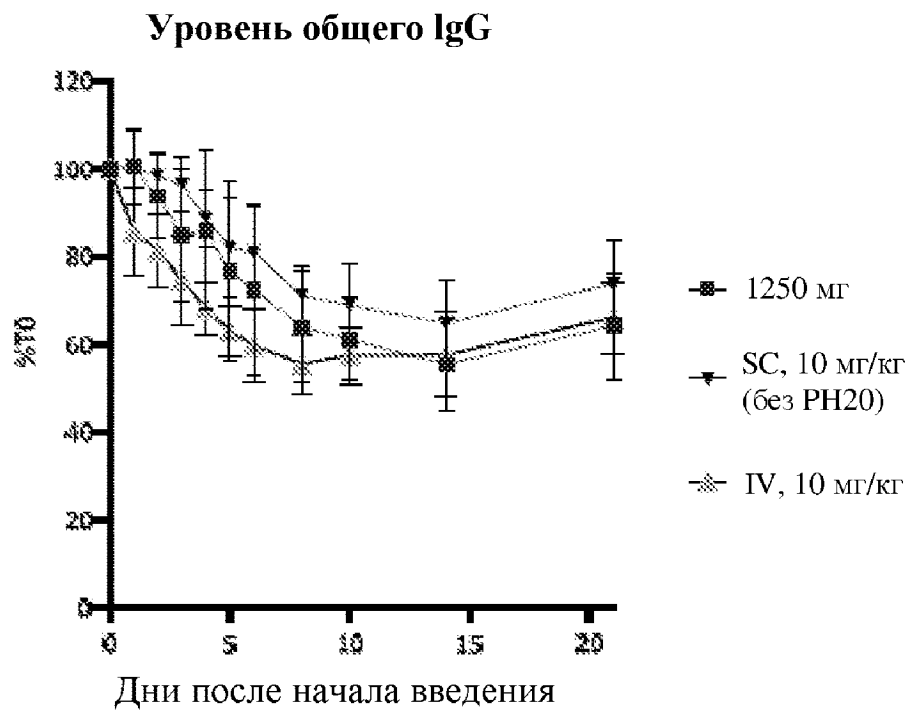


ФИГУРА 2

A.

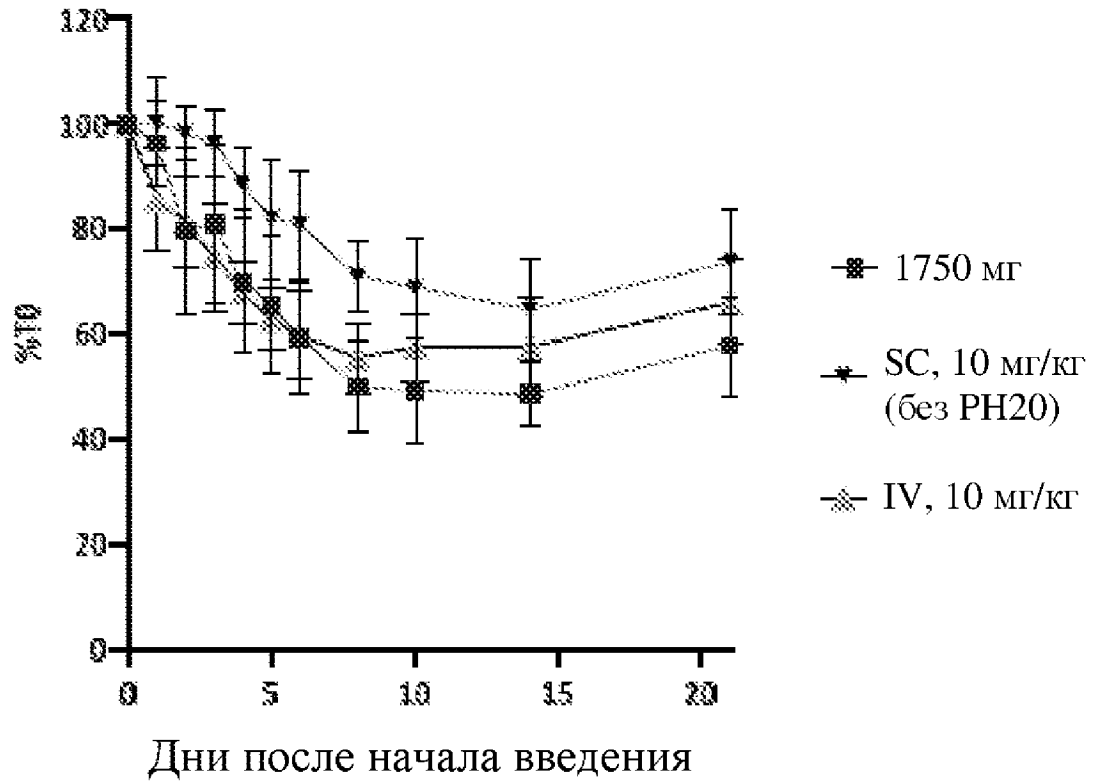


B.

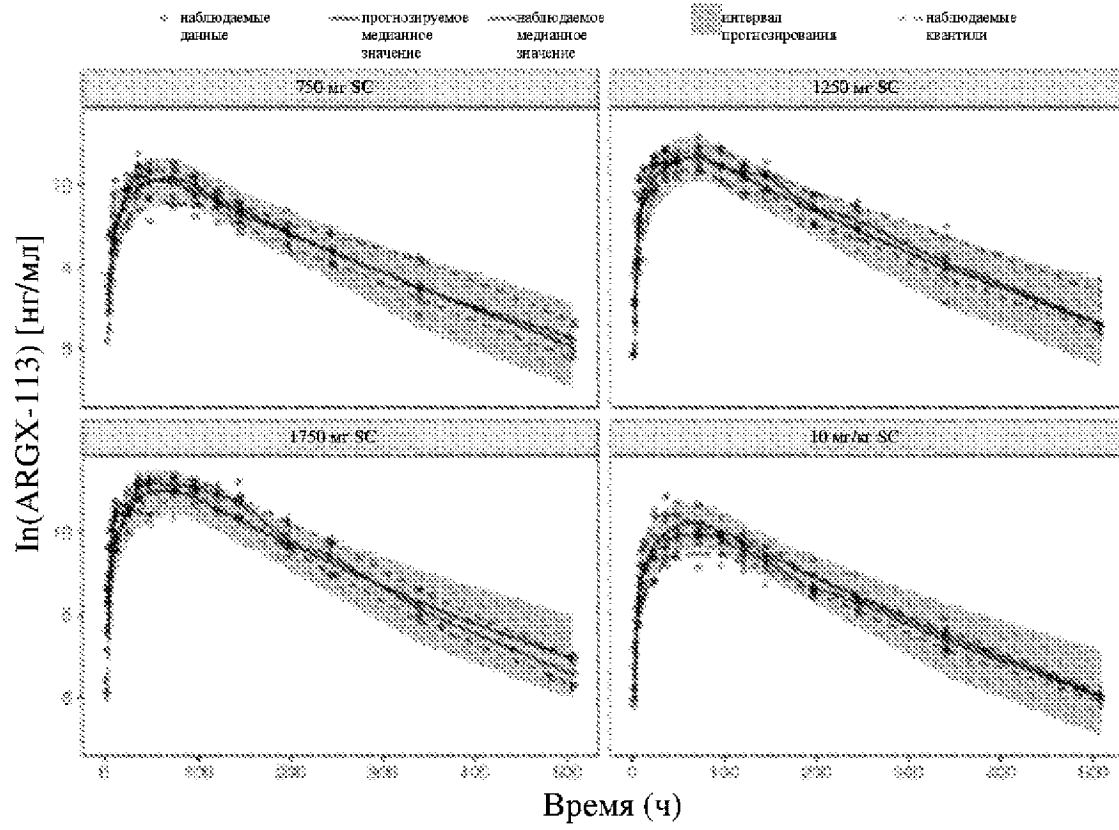


C.

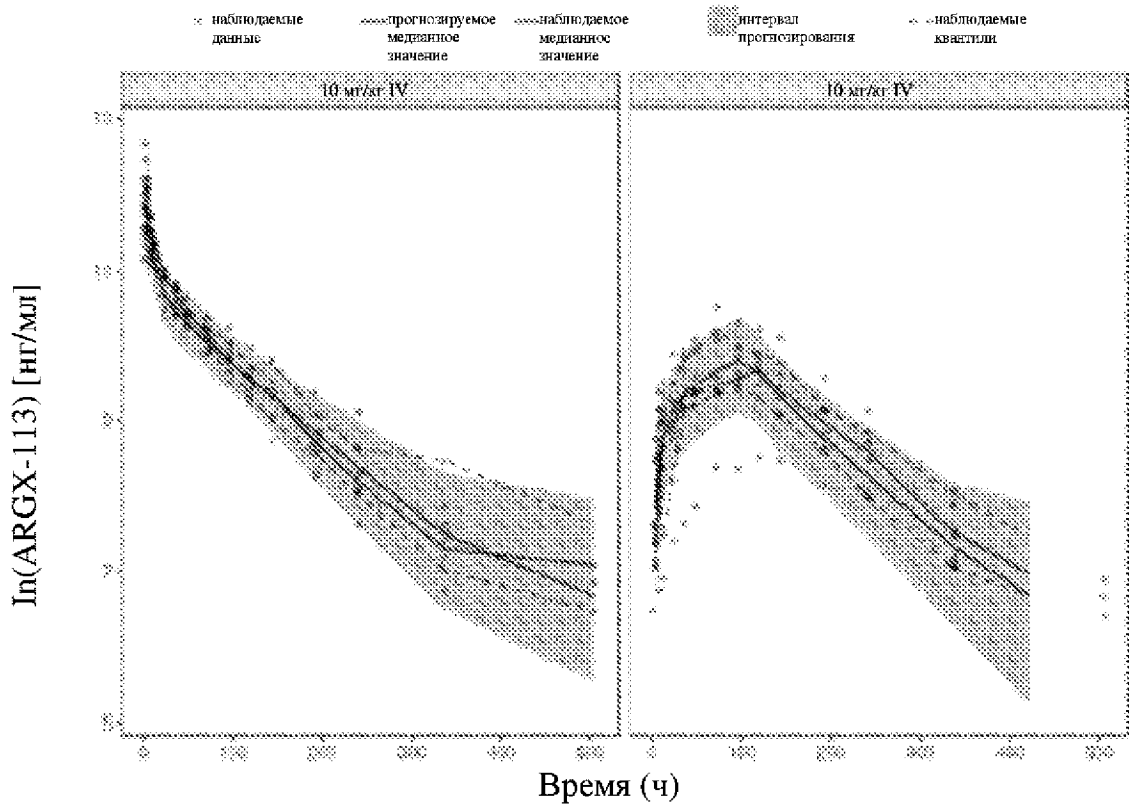
Уровень общего IgG

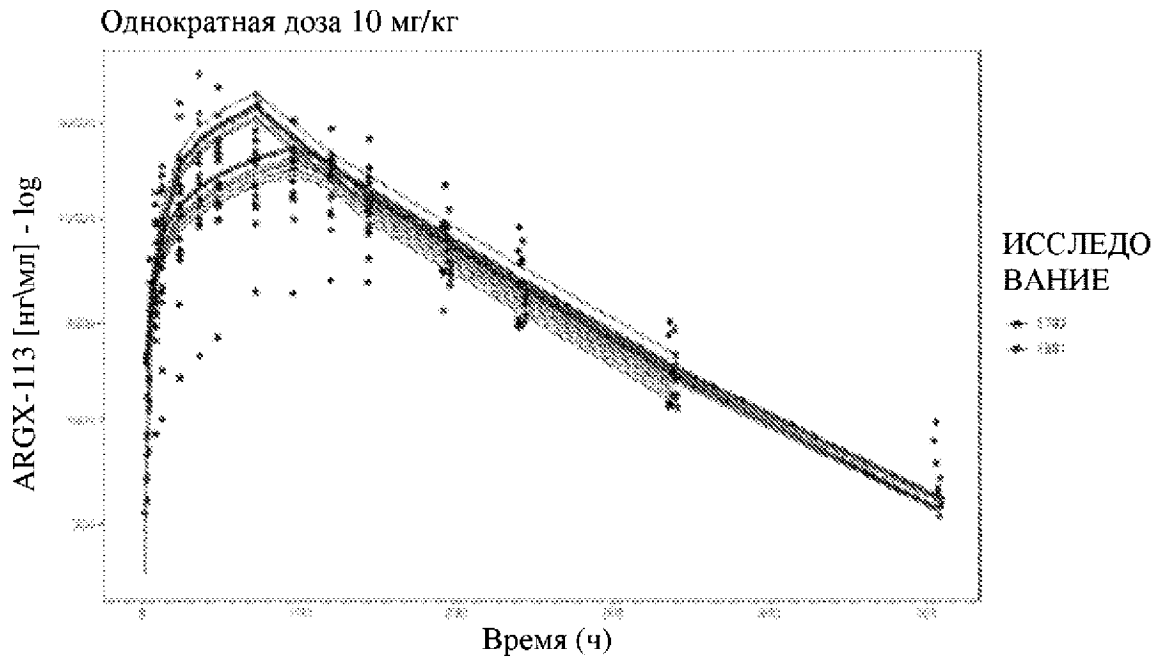


ФИГУРА 3

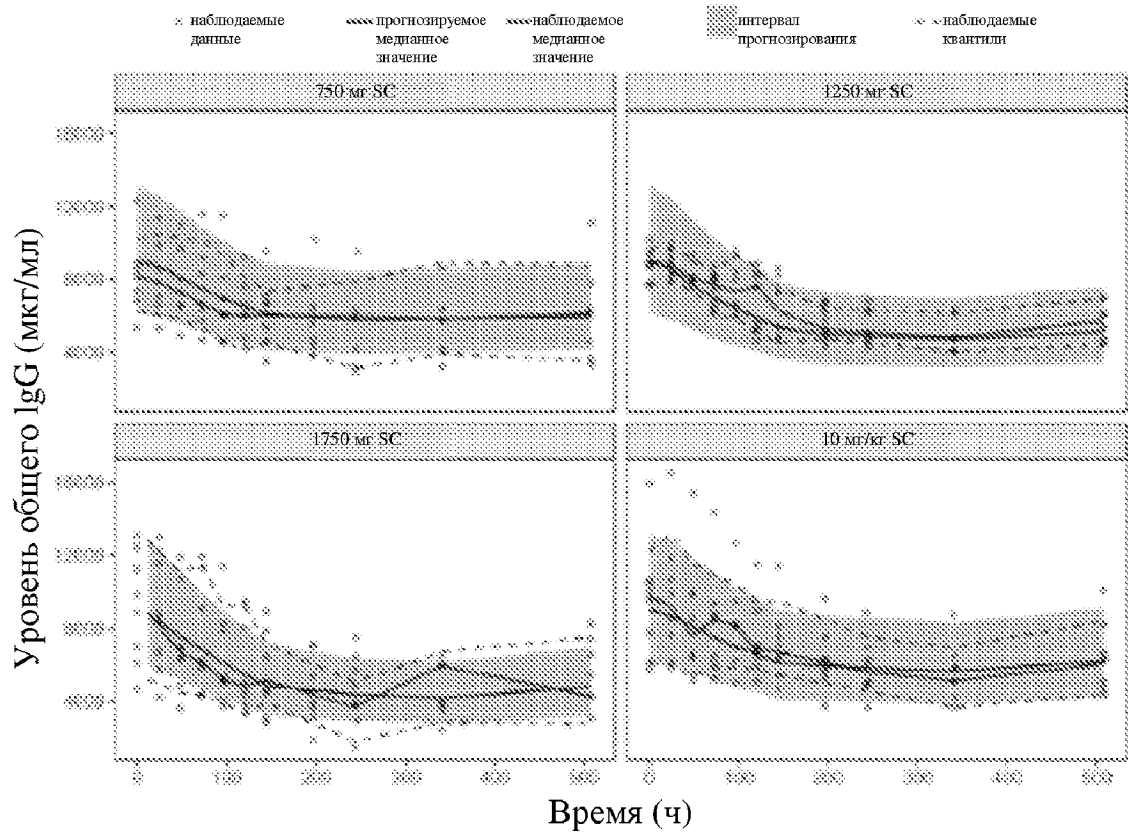


ФИГУРА 4

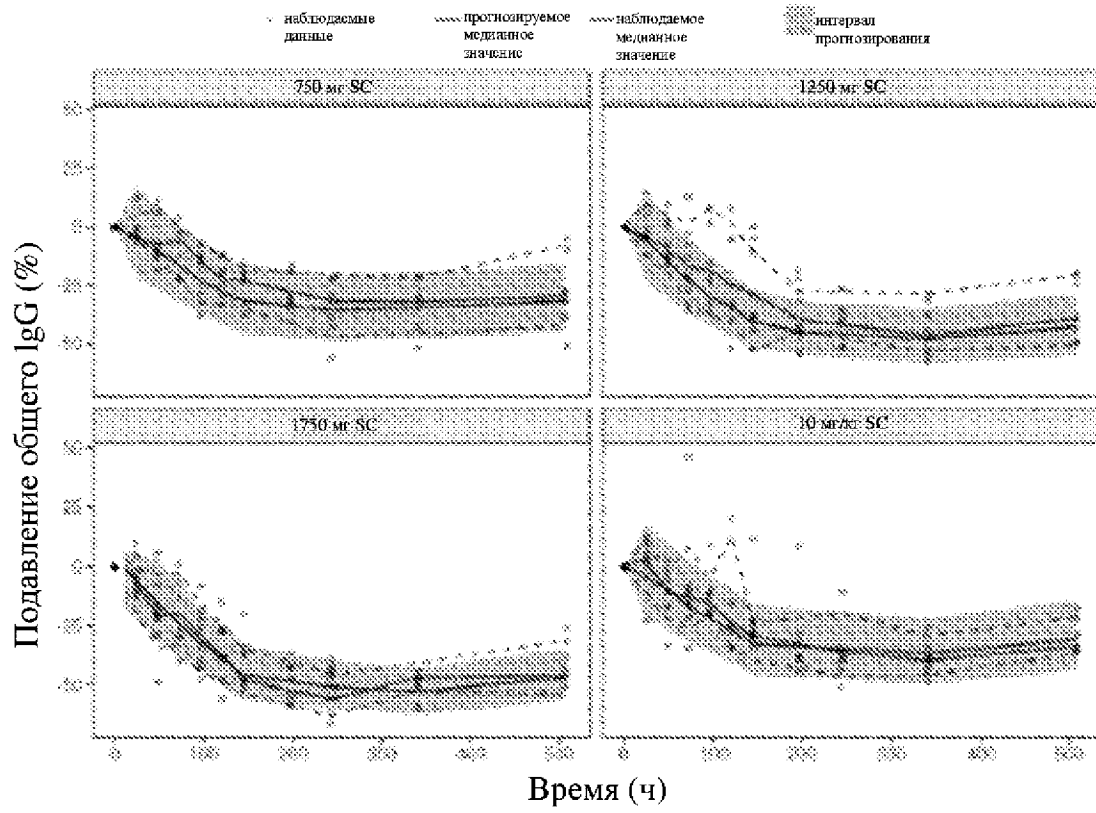


ФИГУРА 5

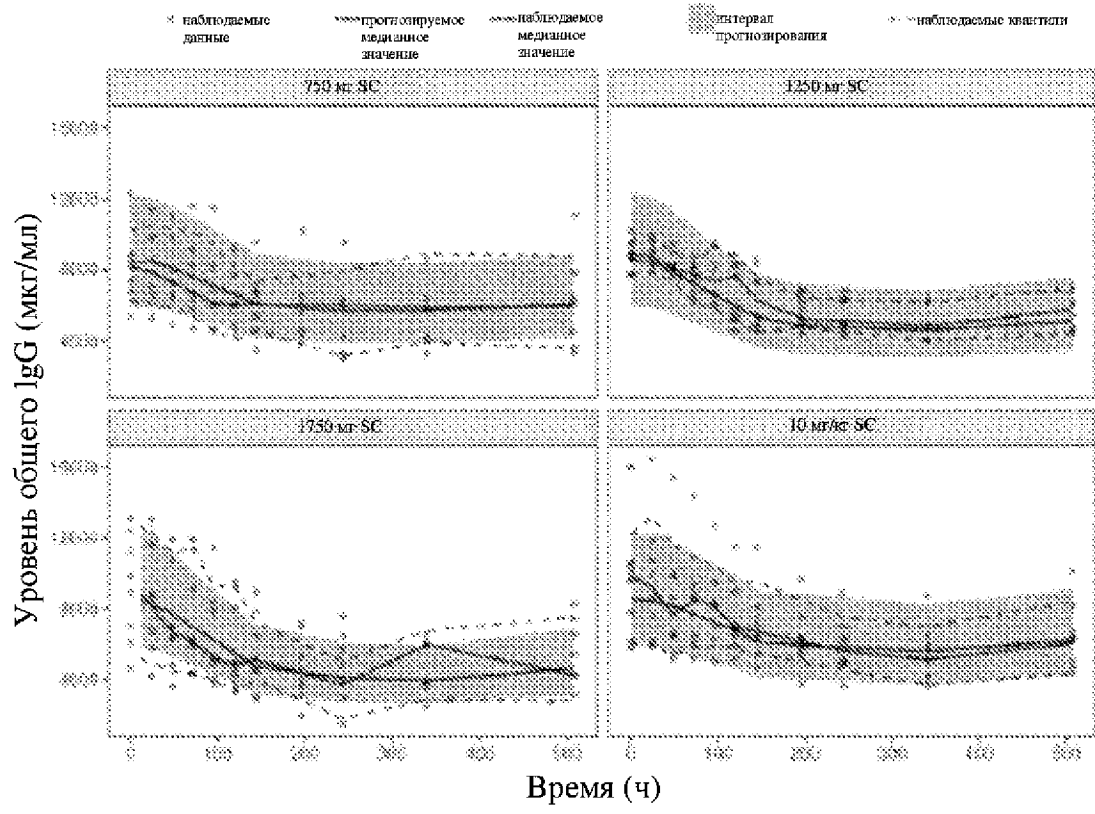
ФИГУРА 6



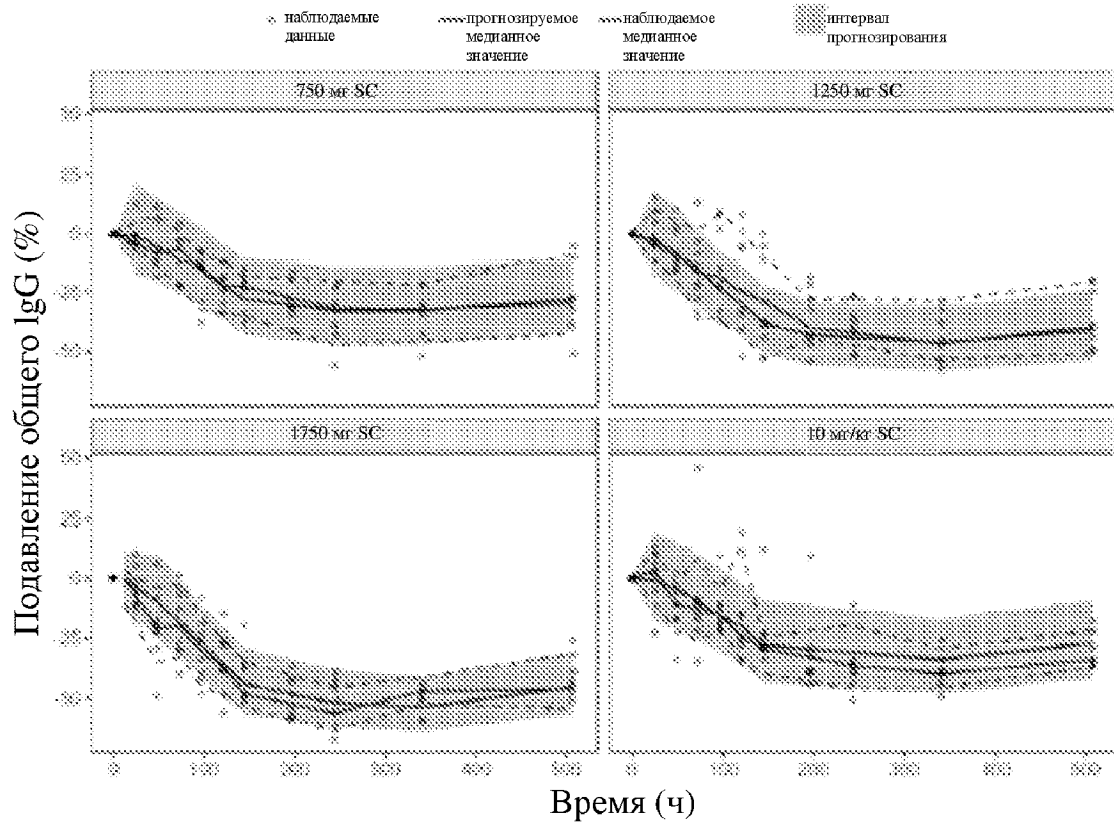
ФИГУРА 7



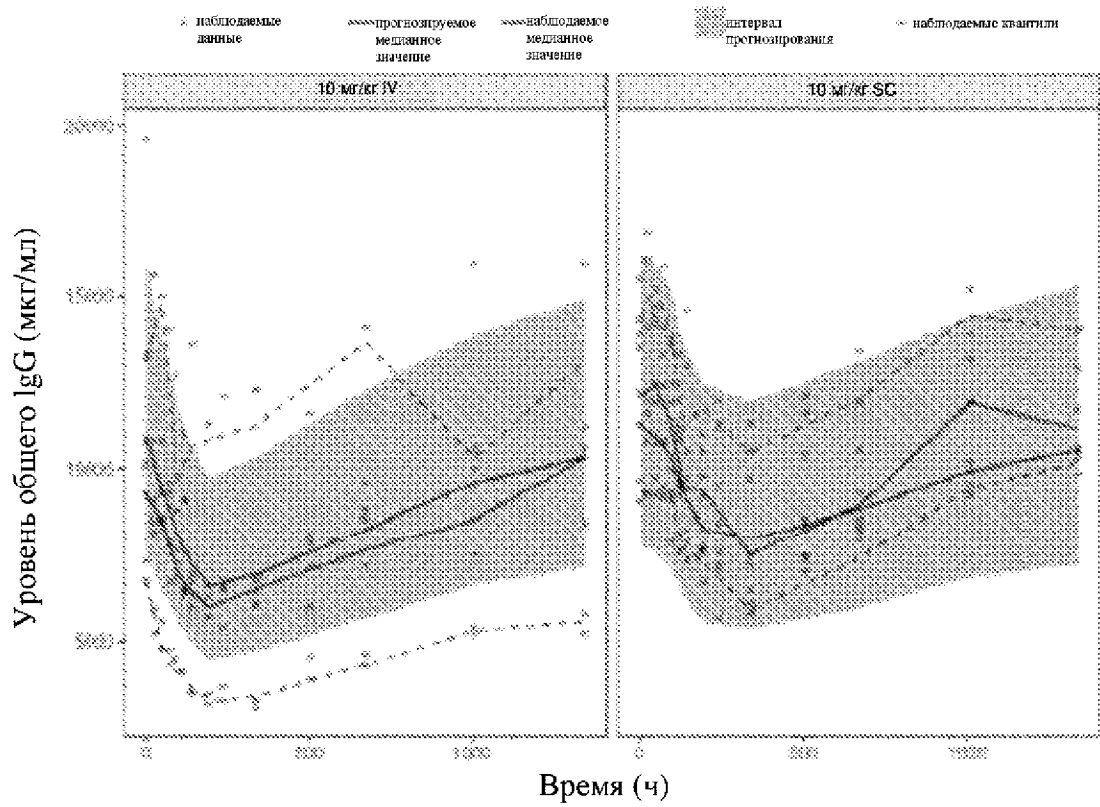
ФИГУРА 8



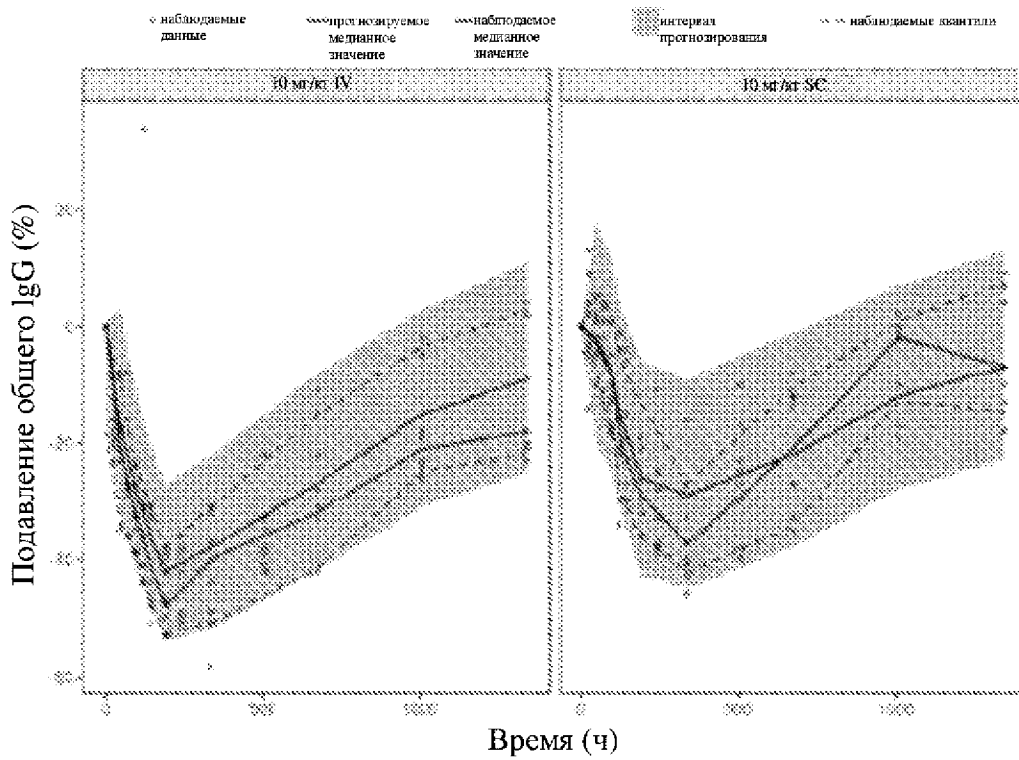
ФИГУРА 9



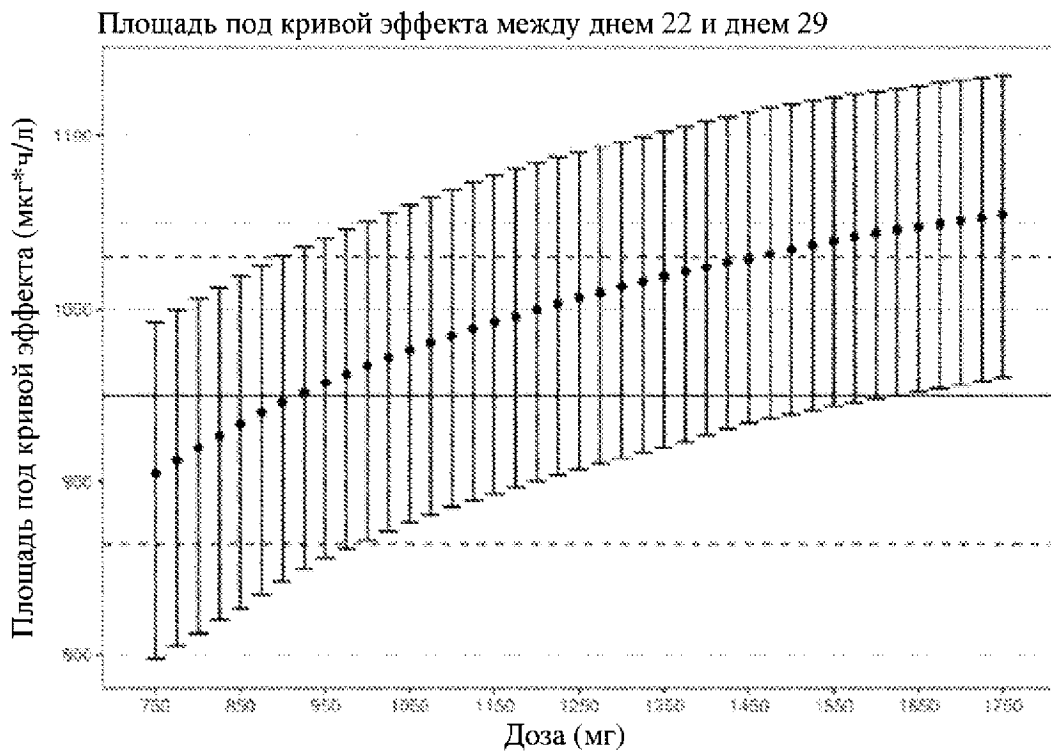
ФИГУРА 10



ФИГУРА 11

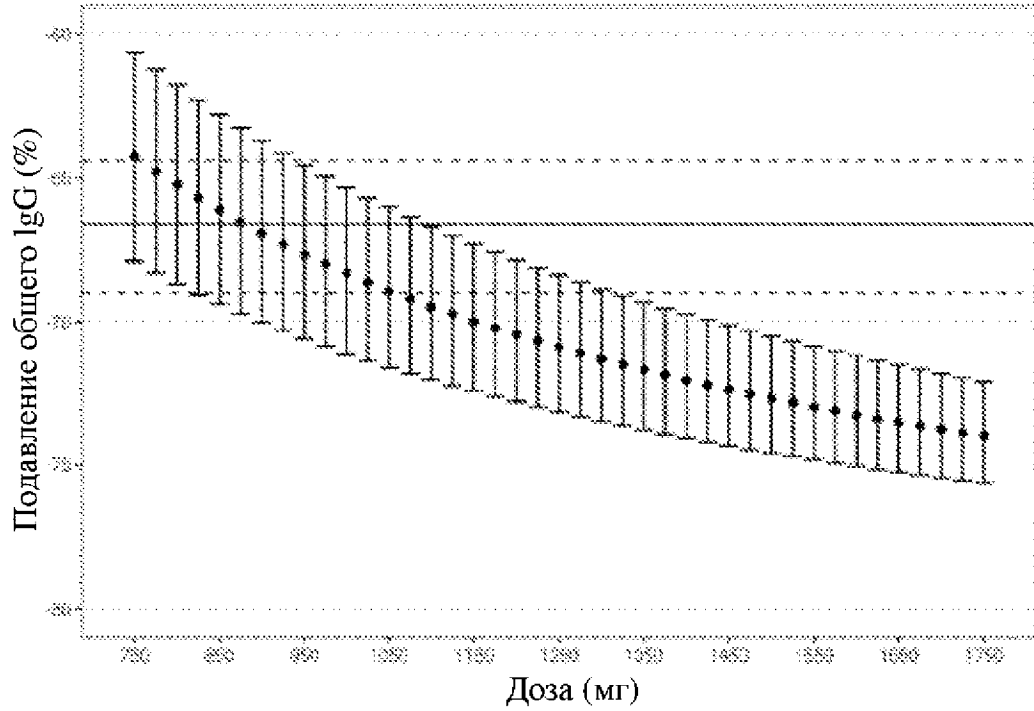


ФИГУРА 12



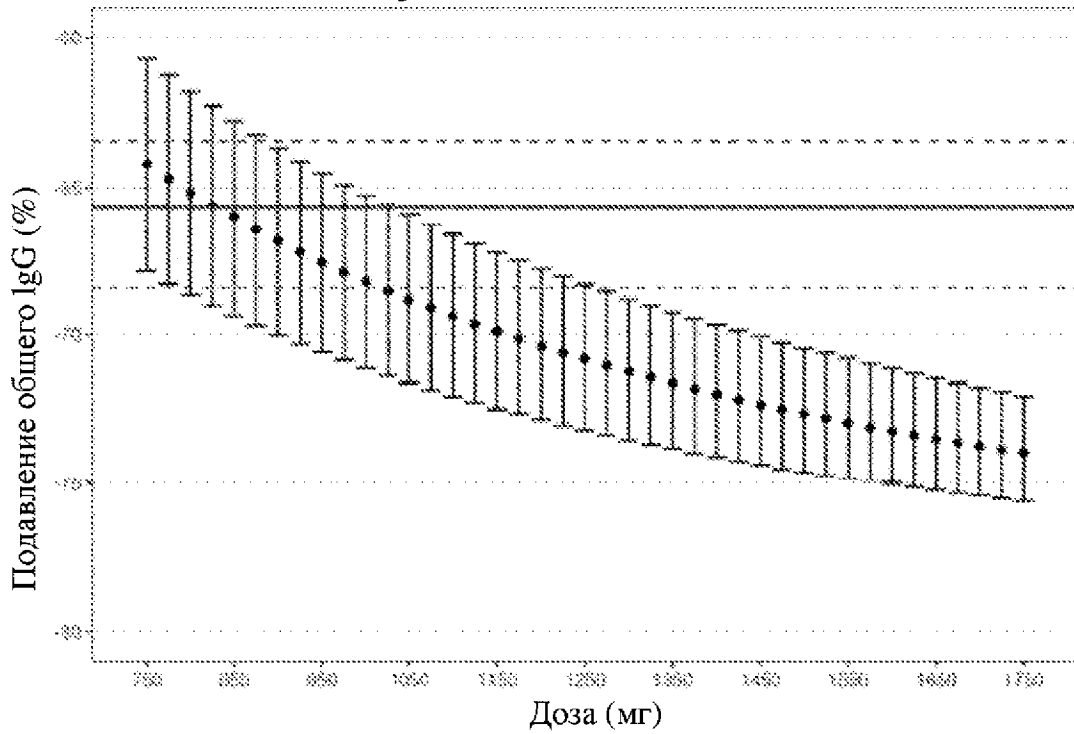
ФИГУРА 13

Максимальное подавление общего IgG между днем 22 и днем 29



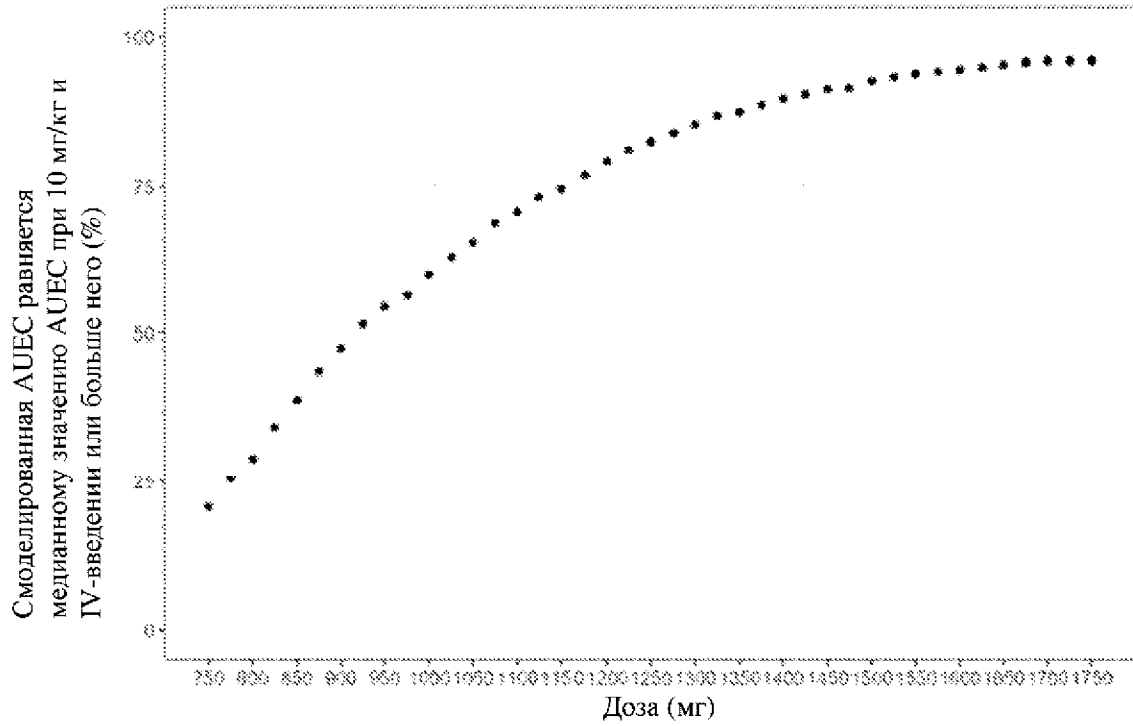
ФИГУРА 14

Подавление общего IgG в день 29



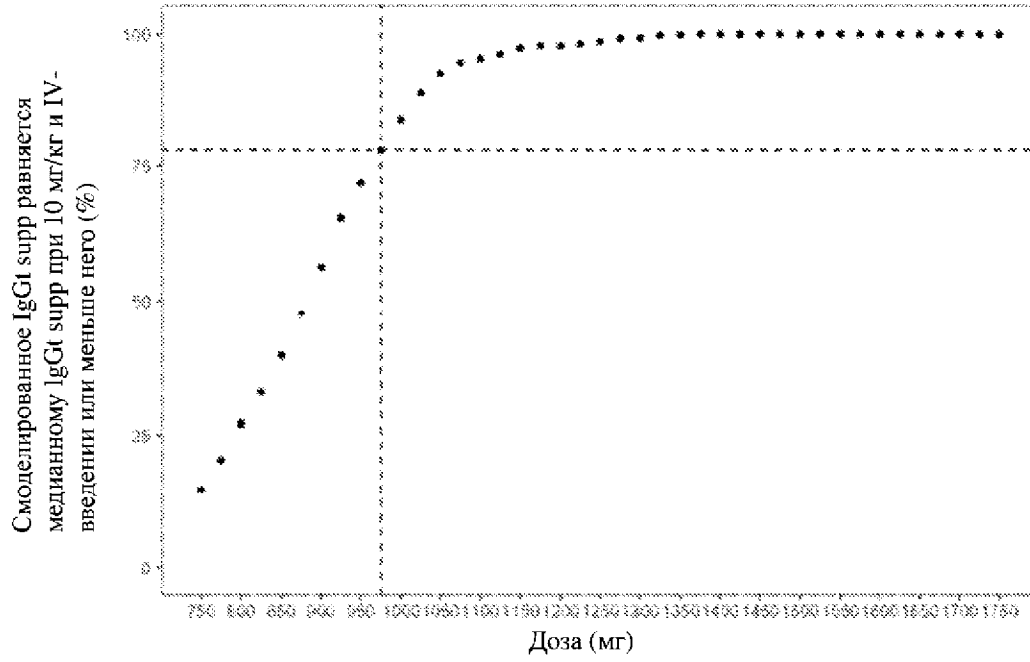
ФИГУРА 15

Процентное значение смоделированной AUEC равняется медианному значению AUEC при 10 мг/кг и IV-введении или больше него



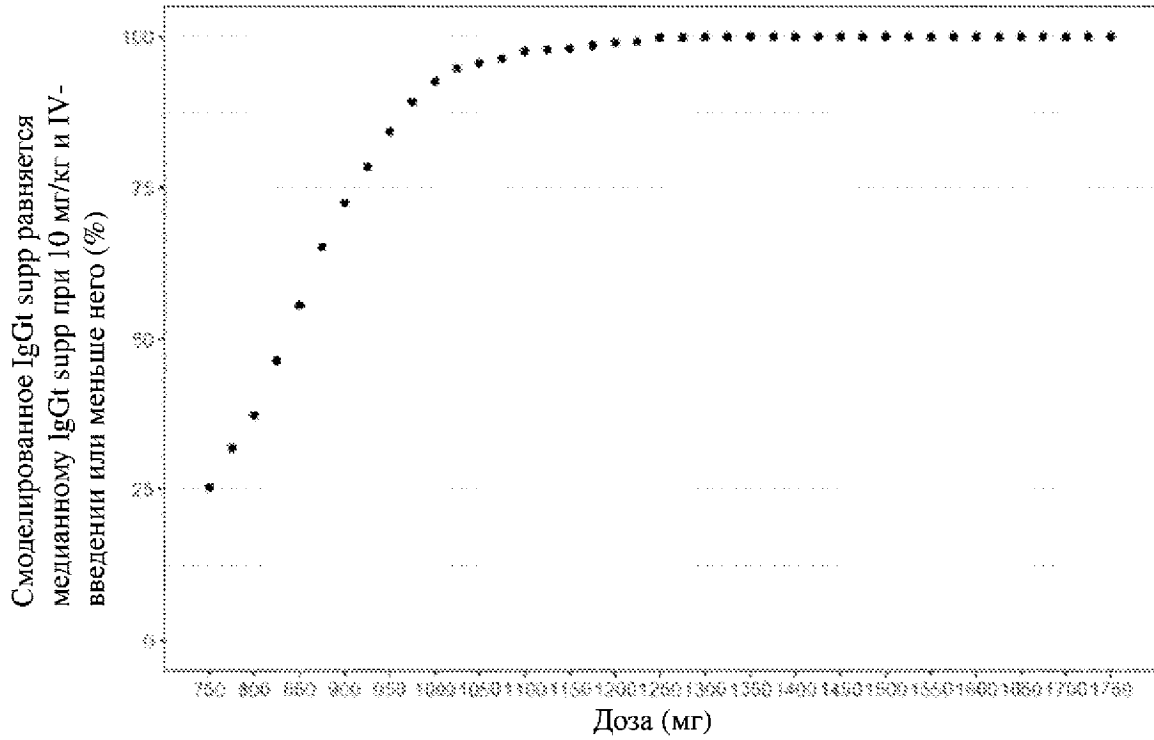
ФИГУРА 16

Процентное значение смоделированного IgGt supp равняется медианному IgGt supp при 10 мг/кг и IV-введении или меньше него

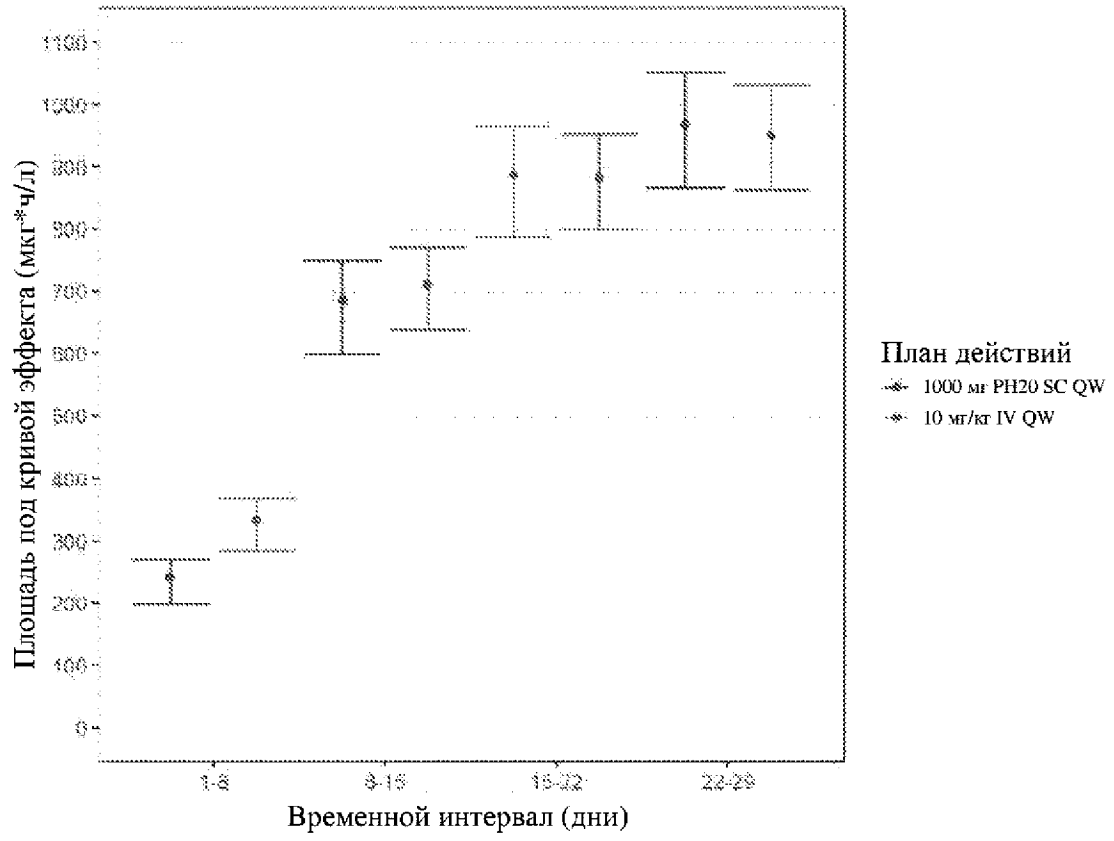


ФИГУРА 17

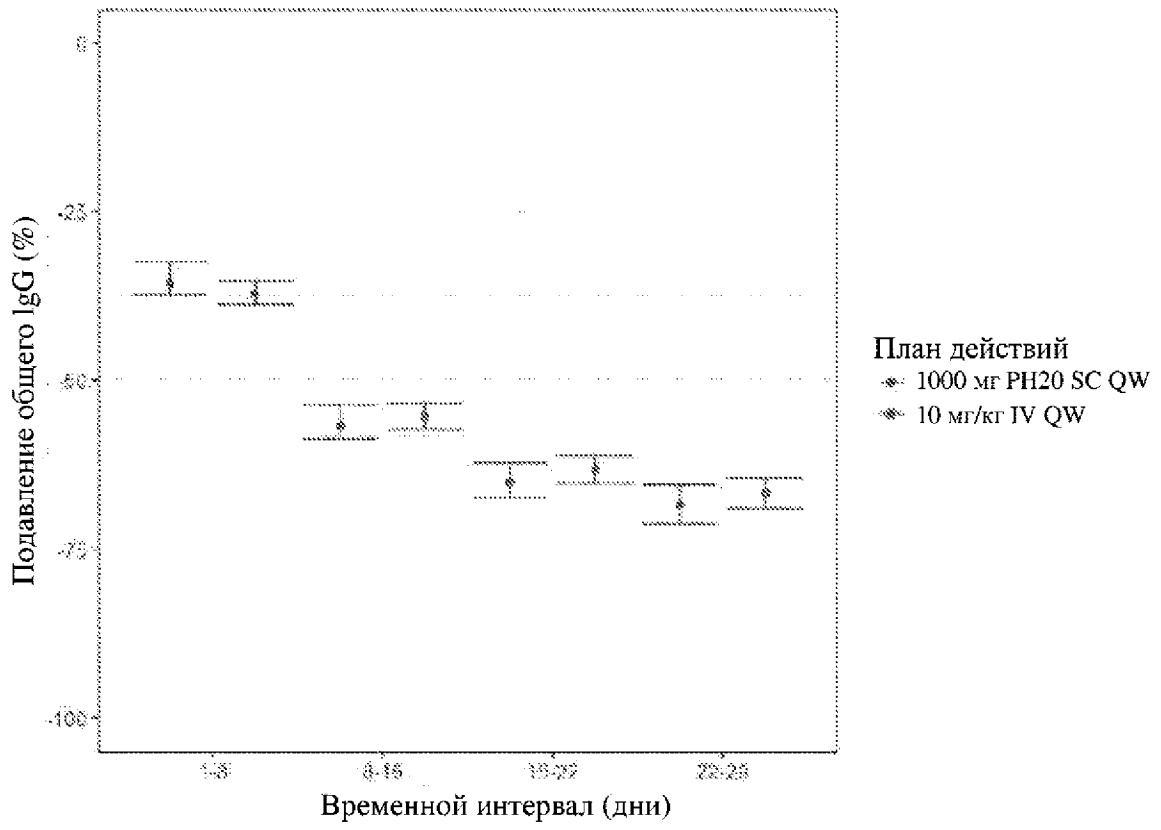
Процентное значение смоделированного IgGt supp равняется медианному IgGt supp при 10 мг/кг и IV-введении или меньше него (минимальное значение в день 29)



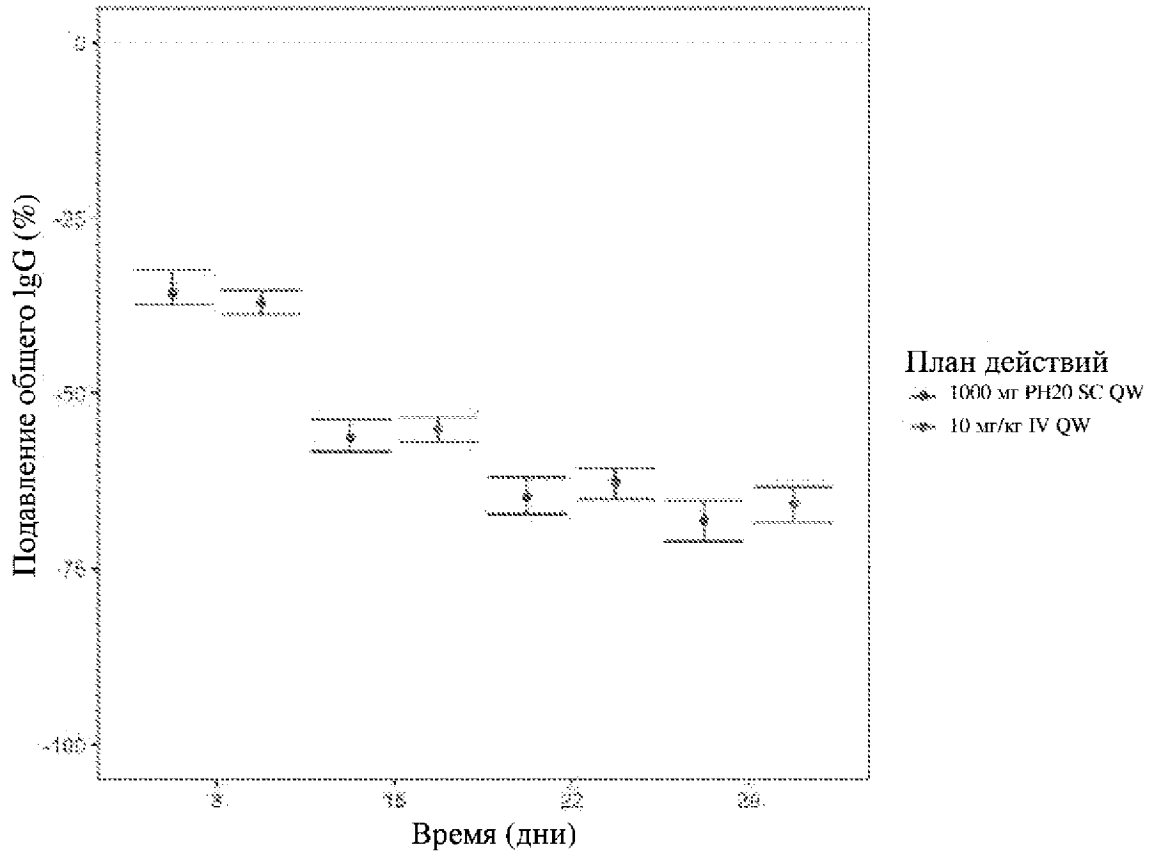
ФИГУРА 18



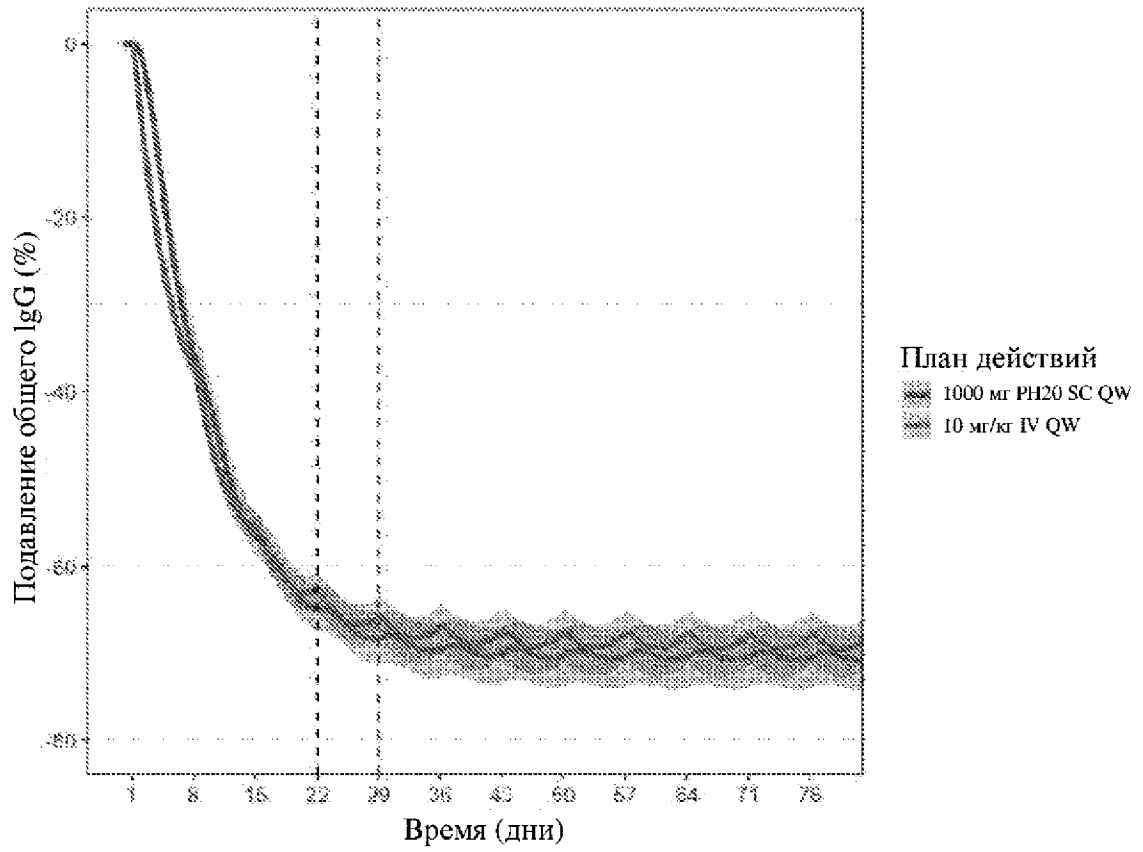
ФИГУРА 19

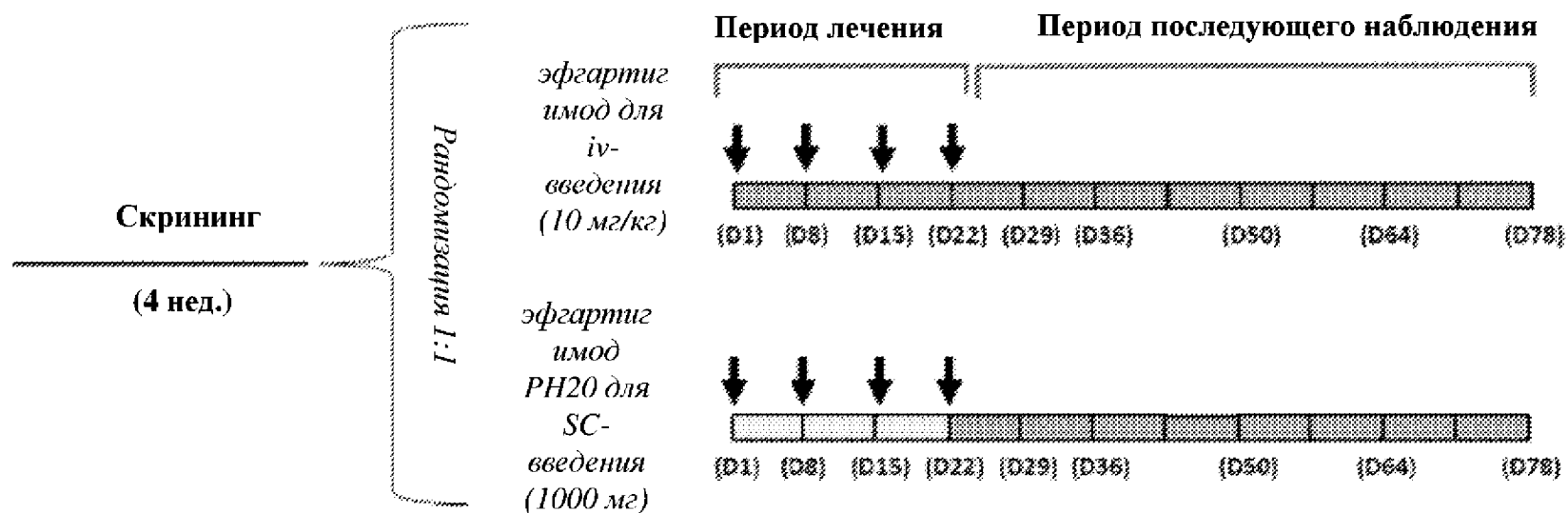


ФИГУРА 20



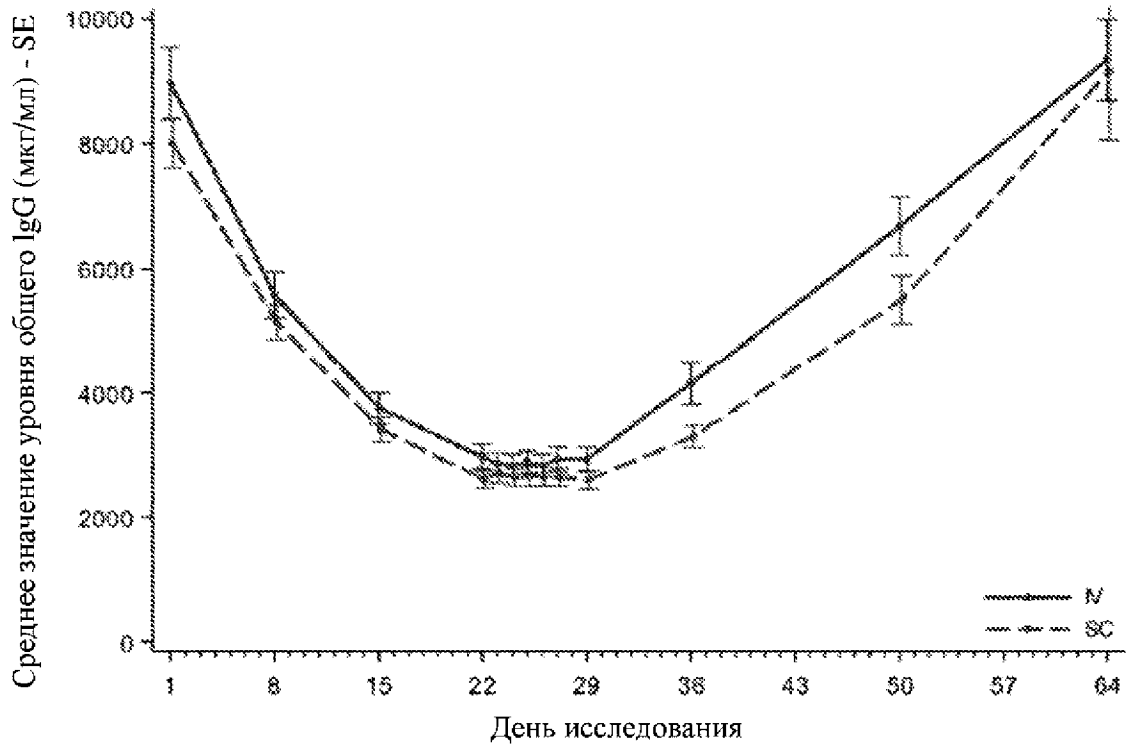
ФИГУРА 21



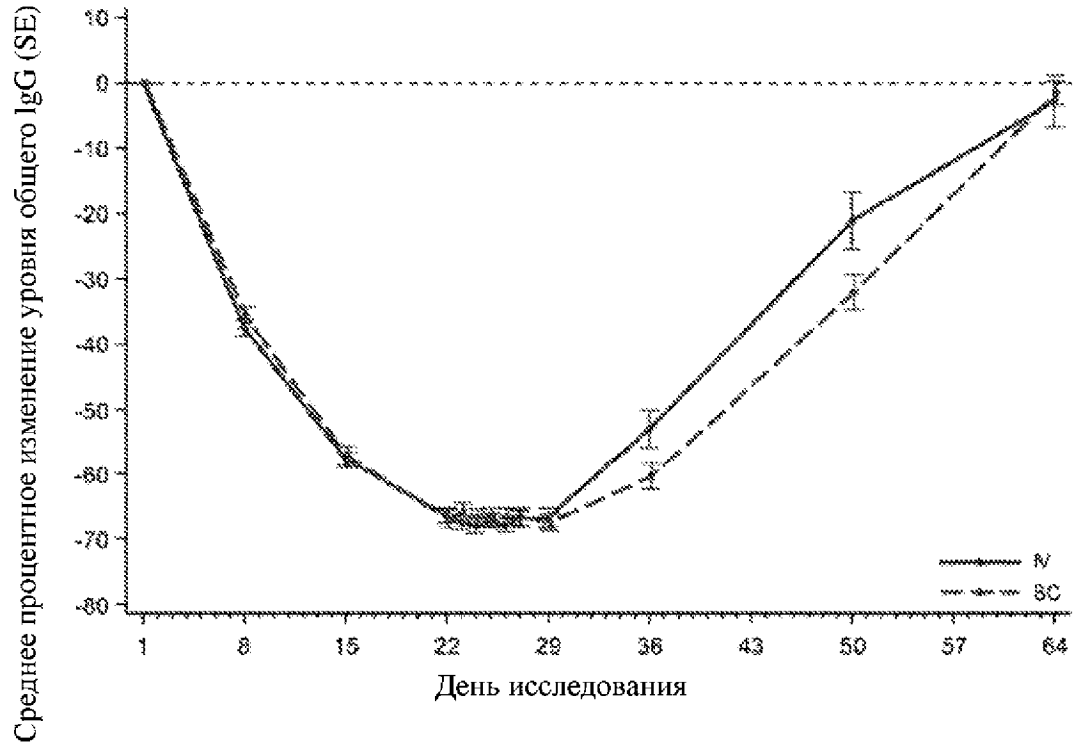


D означает день; IV означает внутривенный; PH20 означает гHuPH20 (рекомбинантный фермент гиалуронидаза PH20); SC означает подкожное введение; нед. означает недели

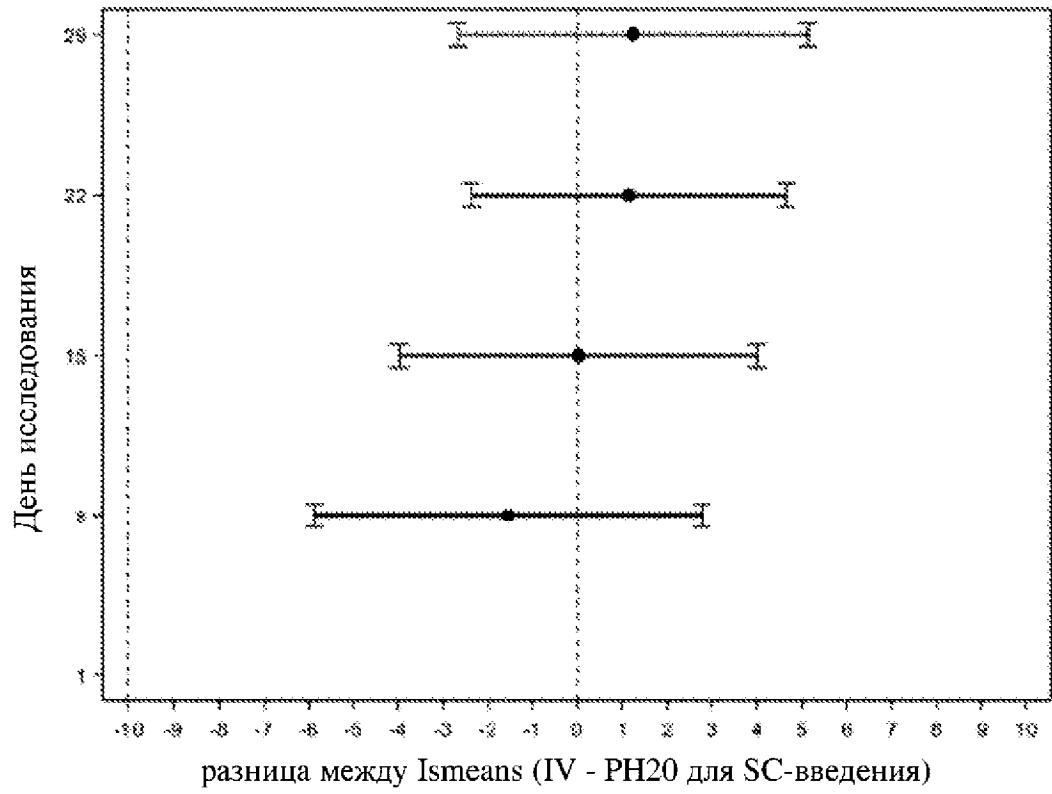
ФИГУРА 23



ФИГУРА 24



ФИГУРА 25



ФИГУРА 26

