

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490427 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.16

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.11

(54) ИНЕБИЛИЗУМАБ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКЕ IgG4-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/232,131; 63/285,297

(72) Изобретатель:
Драппа Йорн, Катц Элизер, Симбора
Дэниел, Фоллун Джудит (US)

(32) 2021.08.11; 2021.12.02

(33) US

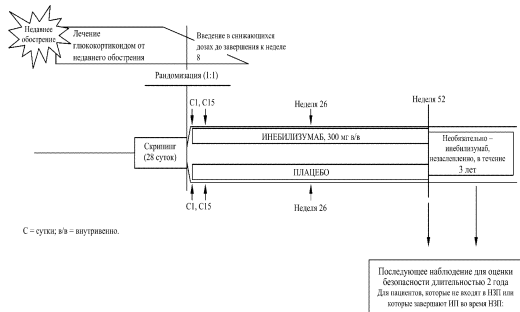
(86) PCT/US2022/074830

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

(87) WO 2023/019200 2023.02.16

(71) Заявитель:
ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(57) В данном документе представлены композиции и способы, включающие связывающие агенты против CD19, и способы их применения для лечения или облегчения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3). Также представлены композиции и способы, в которых используется инебилизумаб, для лечения или облегчения IgG4-A3 и обострения IgG4-A3.



202490427 A1

202490427 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580478EA/061

ИНЕБИЛИЗУМАБ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКЕ IgG4-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 63/232131, поданной 11 августа 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/285297, поданной 02 декабря 2021 года, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[2] Содержимое перечня последовательностей, представленного в электронном виде (НОРА_035_01WO_SeqList_ST26.xml; размер: 10635 байт; дата создания: 03 августа 2022 года), включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[3] Данное изобретение относится к композициям и способам лечения или профилактики IgG4-ассоциированного заболевания, включающим в себя введение антитела против CD19 субъекту, нуждающемуся в этом.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] В настоящее время не существует лекарственных средств, одобренных для лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3) - редкого заболевания. В большинстве случаев наблюдается рецидивирующее течение, которое может привести к необратимому повреждению тканей с сопутствующей морбидностью и потенциальной смертностью. Глюкокортикоиды (ГКК) широко и эффективно применяются для острого лечения начальной активности заболевания и рецидивирующих эпизодов (вспышек), но ГКК не предотвращают рецидив активного заболевания во время периода снижения их дозы или после прекращения их приема. Более того, ГКК связаны со значительной токсичностью.

[5] Следовательно, существует большая неудовлетворенная медицинская потребность в видах терапии, которые предотвращают рецидивы заболевания и ограничивают воздействие ГКК.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[6] В данном изобретении представлены способы лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом указанное введение является достаточным для уменьшения или устранения обострения IgG4-A3, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3. В вариантах осуществления введение является достаточным для уменьшения обострения IgG4-A3, как определено на основании: (a) сниженной частоты обострения IgG4-A3; (b) увеличенной продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или (c) a. и b. В вариантах осуществления частота обострения IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%,

60%, 65%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[7] В вариантах осуществления продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления способ включает в себя а. и б. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, ранее вводили глюкокортикоид. В вариантах осуществления введение является эффективным для предотвращения нового введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом. В вариантах осуществления введение является эффективным для предотвращения повышенного введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом.

[8] В данном изобретении представлены способы лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом указанное введение является достаточным для увеличения продолжительности периода времени до обнаружения обострения IgG4-A3 на по меньшей мере 3 суток по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления продолжительность периода времени до обнаружения обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет.

[9] В данном изобретении представлены способы снижения частоты обострения у субъекта, имеющего иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), способы, включающие в себя введение субъекту эффективного количества связывающего агента против CD19, тем самым осуществляя снижение частоты обострения у субъекта. В вариантах осуществления связывающий агент против CD19 является эффективным в снижении или устранении по меньшей мере одного из следующих, CD19-положительных: В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации. В вариантах осуществления связывающий агент против CD19 представляет собой антитело против CD19. В вариантах осуществления антитело против CD19 представляет собой инебилизумаб. В вариантах осуществления указанное введение является эффективным для предотвращения введения: вторичной иммунотерапии, кортикостероида или стероид-сберегающего агента. В вариантах осуществления способ включает в себя вторичную иммунотерапию, при этом вторичная иммунотерапия включает в себя антитело. В вариантах осуществления антитело представляет собой ритуксимаб. В вариантах осуществления способ включает в себя кортикостероид, при этом кортикостероид включает в себя преднизон. В вариантах осуществления способ включает в себя стероид-сберегающий агент, при этом стероид-сберегающий агент выбран из группы, состоящей из азатиоприна и мофетил микофенолата. В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3,

проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации или результата биопсии. В вариантах осуществления способ включает в себя симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки, покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазничного/надглазничного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности в животе, желтухи, потери массы, болезненности в животе, гиперпигментации, эритематозных узелков и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравертебральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного

обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке, обострения кожного заболевания и их комбинаций. В вариантах осуществления вводят около 200-400 мг инебилизумаба. В вариантах осуществления вводят около 250-350 мг инебилизумаба. В вариантах осуществления вводят около 300 мг инебилизумаба. В вариантах осуществления, за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг. В вариантах осуществления введение является внутривенным. В вариантах осуществления способ включает в себя: второе введение инебилизумаба, третье введение инебилизумаба или как второе, так и третье введения инебилизумаба. В вариантах осуществления каждое из введений, второе введение или третье введение разделены периодом времени, составляющим по меньшей мере около 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или вплоть до около 1 года.

[10] В аспектах данного изобретения обострение пахименингита может присутствовать, когда субъект демонстрирует новые или ухудшающиеся симптомы, или при физическом осмотре, соответствующем IgG4-A3-ассоциированному пахименингиту, в комбинации с: (а) обнаружением в спинномозговой жидкости (СМЖ), свидетельствующем об IgG4-A3-ассоциированном пахименингите, или (b) результатами визуализации, подтверждающими новое или ухудшающееся менингеальное поражение.

[11] Представлены способы лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом: (а) фармацевтической композиции, которая включает в себя кортикостероид, в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и (b) фармацевтической композиции, которая включает в себя инебилизумаб, в количестве, достаточном для снижения уровня по меньшей мере одного из следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации - у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3. В вариантах осуществления кортикостероид представляет собой глюкокортикоид. В вариантах осуществления глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из: преднизона, метилпреднизолон, гидрокортизон, бетаметазон, дексаметазон и их комбинаций. В вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон. В вариантах осуществления вводят от около 1 мг/сутки до около 40 мг/сутки кортикостероида. В вариантах осуществления вводят от около 5 мг/сутки до около 20 мг/сутки кортикостероида. В вариантах осуществления введение кортикостероида представляет собой введение в постепенно снижающихся дозах. В вариантах осуществления введение в постепенно снижающихся дозах представляет собой введение доз по 20 мг/сутки, 15 мг/сутки, 10 мг/сутки и 5 мг/сутки. В вариантах осуществления введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего вплоть до

около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев или 5 месяцев. В вариантах осуществления введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего около 2 месяцев. В вариантах осуществления сниженный иммунный ответ включает в себя по меньшей мере 1-кратное снижение: уровня миграции лейкоцитов к участку воспаления, проницаемости капилляров, воспаления и любой их комбинации. В вариантах осуществления инебилизумаб снижает уровень по меньшей мере одного из следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации - в по меньшей мере 1 раз, 5 раз, 10 раз, 30 раз, 60 раз, 90 раз, 150 раз, 200 раз или 300 раз по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления, после введения постепенно снижающихся доз, наблюдается снижение обострения IgG4-A3, как определено на основании: (a) сниженной частоты обострения IgG4-A3; (b) увеличения продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или (c) a. и b. В вариантах осуществления способ включает в себя a., при этом частота IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления способ включает в себя b., при этом продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления способ включает в себя a. и b. В вариантах осуществления способ включает в себя определение уровня маркера в образце от субъекта, нуждающегося в этом, при этом маркер относится к классу, выбранному из группы, состоящей из: иммуноглобулина, комплемента, клетки, сыворотки крови, РНК, ДНК и их комбинаций. В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3, проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации, результата биопсии или их комбинации. В вариантах осуществления способ включает в себя симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, одышки, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки, покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-

мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазного/надглазного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности в животе, желтухи, потери массы, болезненности в животе, гиперпигментации, эритематозных узелков и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравертебральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке, обострения кожного заболевания и их комбинаций. В вариантах осуществления способ включает в себя введение антигистаминного агента, жаропонижающего агента или обоих. В вариантах осуществления способ включает в себя антигистаминный агент, при этом антигистаминный агент представляет собой дифенгидрамин. В вариантах осуществления способ включает в себя жаропонижающий агент, при этом жаропонижающий агент представляет собой ацетаминофен. В вариантах осуществления антигистаминный агент, жаропонижающий агент или и тот, и другой вводят до введения фармацевтической композиции, которая включает в себя инебилизумаб.

[12] Представлены способы лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного

заболевания (IgG4-A3), способы, включающие в себя: введение инебилизумаба пациенту, нуждающемуся в лечении IgG4-A3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в дозе, составляющей 300 мг, каждые 6 месяцев. В вариантах осуществления, за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг.

[13] Существуют две выявленные подгруппы пациентов с IgG4-A3. Способы, представленные в данном документе, подходят для любого из подтипов. Первый тип называется пролиферативным подтипом. Пациент с пролиферативным подтипом характеризуется одним или большим числом из следующего: происхождение заболевания из железистой или эпителиальной ткани, высокая частота атопии, обычно поражаются многие органы (например, один (одна) или большее число из следующего: лимфатические узлы, слезные железы, крупные слюнные железы, поджелудочная железа, желчные протоки, почки, легкие, гипофиз и околоносовые пазухи). Пациенты с пролиферативными подтипами, как правило, имеют высокие уровни IgG4, IgG1 и IgE. Эозинофилия и гипокомплементемия также распространены. Они также могут демонстрировать выработку аутоантител к одному или большему числу из ламинина-511, галектина-3, аннексина A11 и прогибитина. В лимфоплазматических инфильтратах они могут содержать больше чем 50 или больше чем 100 IgG4-положительных клеток на поле микроскопии при большом увеличении (ПМБУ, англ. «HPF»).

[14] Второй подтип называется фиброзным подтипом. У пациентов с фиброзным подтипом заболевание происходит из экстраглангулярных тканей, а не из отдельных органов. У пациентов с фиброзным подтипом обычно наблюдается небольшое повышение или нормальные уровни IgG4, IgG1 и IgE. Патология герминального центра необычна. В лимфоплазматических инфильтратах пациент с фиброзным подтипом может иметь меньше чем 50 IgG4-положительных клеток на ПМБУ. Часто встречается облитерирующий флебит. Патология герминального центра и сториформный фиброз также распространены. Обычно поражаются многие органы (например, один (одна) или большее число из следующего: органы брюшинного пространства, аорта и периаортальные ткани, брыжейка, пахименингеальные оболочки, щитовидная железа и средостение).

[15] В аспектах данного изобретения у пациента с IgG4-A3 отсутствуют один (одно) или большее число из следующего: выраженный нейтрофильный инфильтрат, некротизирующий васкулит, выраженный некроз, преимущественно гранулематозное воспаление.

[16] Снижение частоты обострения является особенно желательным у этих пациентов. Частота обострения составляет около 35% в год; однако она может составлять около 20%, около 30%, около 40% или около 50%. Способы, представленные в данном документе, снижают риск обострения на около 40%, около 50%, около 60%, около 65% или около 70%. Следовательно, у субъекта с частотой случаев обострения, составляющей 35%, в среднем будет около 1 приступа каждые 3 года. Терапии будут

[17] Представлены способы лечения пациента, имеющего диагностированное IgG4-

А3, способы, включающие в себя: введение инебилизумаба пациенту, имеющему диагностированное IgG4-А3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в первой начальной дозе, составляющей 300 мг, второй начальной дозе, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы, и в последующих дозах, составляющих по 300 мг, каждые 6 месяцев, после введения первой начальной дозы.

[18] Эти и другие варианты осуществления описаны ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[19] Прилагаемые фигуры, включенные в данный документ и являются частью описания, иллюстрируют некоторые, но не единственные или исключительные иллюстративные варианты осуществления и/или особенности. Предполагается, что описанные в данном документе варианты осуществления и графических материалы следует рассматривать скорее, как иллюстративные, чем ограничивающие.

[20] **На фиг. 1** показан план иллюстративного исследования.

[21] **На фиг. 2А** представлена аминокислотная последовательность VH инебилизумаба (SEQ ID NO:1); на **фиг. 2В** представлена аминокислотная последовательность VL инебилизумаба (SEQ ID NO:5). Аминокислотная последовательность каждого из CDR1 VH (SEQ ID NO:2), CDR2 VH (SEQ ID NO:3), CDR3 VH (SEQ ID NO:4), CDR1 VL (SEQ ID NO:6), CDR2 VL (SEQ ID NO:7) и CDR3 VL (SEQ ID NO:8) указана отдельно в соответствующих аминокислотных последовательностях VH и VL.

[22] **На фиг. 3** показано схематическое изображение иллюстративной блок-схемы оценки обострения. ЭК=экспертная комиссия; IgG4-А3=иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание. На схематическом изображении кратко описан процесс оценки и принятия решений в отношении предполагаемых обострений и выделены события, которые могут способствовать первичной конечной точке.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[23] Нижеследующее описание включает в себя информацию, которая может быть полезна для понимания данного изобретения. Не следует интерпретировать, что какая-либо информация, представленная в данном документе, является предшествующим уровнем техники или относится к изобретению, заявляемому в данном документе, или что какая-либо публикация, конкретно или неявно упоминаемая, представляет собой предшествующий уровень техники.

[24] Патогенез IgG4-А3 предполагает, что истощение популяции В-клеток может быть эффективным видом терапевтического вмешательства. Представляется вероятной важная роль В-клеток, особенно плазмбластов и плазматических клеток, в патогенезе данного заболевания. Активность инебилизумаба по истощению популяции CD19 В-клеток позволяет предположить, что он может обеспечить преимущество при лечении IgG4-А3. Соответственно, в данном изобретении представлены композиции и способы, в которых используется инебилизумаб, для профилактики обострения IgG4-А3 и его лечения.

Определения

[25] Хотя считается, что следующие термины хорошо понятны специалисту в данной области техники, следующие определения приведены для облегчения объяснения описанного в данном документе объекта изобретения.

[26] Предполагается, что все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, если ниже не определено иное, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области техники. Ссылки на методики, используемые в данном документе, предназначены для обозначения методик, обычно понимаемых в данной области техники, включительно с вариациями этих методик и/или замен эквивалентных методик, которые будут очевидны для специалиста в данной области техники.

[27] При употреблении в контексте данного документа формы единственного числа включают в себя ссылки на формы множественного числа, если из контекста явным образом не следует иное.

[28] Термин «около», или «примерно», непосредственно предшествующий числовому значению, означает диапазон (например, плюс или минус 10% от указанного значения). Например, «около 50» может означать от 45 до 55, «около 25000» может означать от 22500 до 27500 и т. д., кроме случаев, когда контекст данного описания подразумевает иное или не согласуется с такой интерпретацией. Например, в перечне числовых значений, таких как «около 49, около 50, около 55,...», «около 50» означает диапазон, распространяющийся до меньше чем половины интервала (-ов) между предшествующим и последующим значениями, например, от больше чем 49,5 до меньше чем 52,5. Кроме того, фразы «меньше чем около» значения или «больше чем около» значения следует понимать в свете определения термина «около», приведенного в данном документе. Подобным образом термин «около», предшествующий ряду числовых значений или диапазону значений (например, «около 10, 20, 30» или «около 10-30»), относится, соответственно, ко всем значениям в данной серии или конечным точкам данного диапазона.

[29] При употреблении в контексте данного документа термины «антитело» или «антитела» (иммуноглобулины) охватывают собой моноклональные антитела (включительно с полноразмерными моноклональными антителами), поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), образованные из по меньшей мере двух интактных антител, антитела человека, гуманизированные антитела, камелизированные антитела, химерные антитела, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, однодоменные антитела, доменные антитела, фрагменты Fab, фрагменты F(ab')₂, фрагменты антител, которые проявляют желаемую биологическую активность, связанные дисульфидом Fv (sdFv) и антиидиотипические (анти-Id) антитела (включительно, например, с анти-Id-антителами против антител согласно данному изобретению), интратела и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленных. В частности, антитела включают в себя молекулы иммуноглобулинов и иммунологически активные фрагменты молекул иммуноглобулинов, т. е. молекулы, которые содержат антигенсвязывающий сайт.

Молекулы иммуноглобулинов могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса.

[30] При упоминании последовательности нуклеиновой кислоты или последовательности белка термин «идентичность» употребляется для обозначения сходства между двумя последовательностями. Если не указано иное, процентные идентичности, описанные в данном документе, определяются с использованием алгоритма BLAST, доступного по адресу во всемирной сети Интернет: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, с использованием параметров по умолчанию.

[31] «Терапевтически эффективное» количество, при употреблении в контексте данного документа, представляет собой количество, которое обеспечивает некоторое улучшение или пользу для субъекта. Другими словами, «терапевтически эффективное» количество - это количество, которое обеспечивает некоторое облегчение, смягчение и/или ослабление по меньшей мере одного клинического симптома. Клинические симптомы, связанные с нарушениями, которые можно лечить способами согласно данному изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, специалисты в данной области техники оценят, что терапевтические эффекты не обязательно должны быть полными или излечивающими, пока обеспечивается некоторая польза для субъекта.

Имуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3)

[32] Иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3) представляет собой хроническое, рецидивирующее ремиттирующее, иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, которое может поражать практически все системы органов, с предрасположенностью к слюнным железам, глазницам, слезным железам, поджелудочной железе, желчному тракту, легким, почкам, аорте и забрюшинному пространству, мозговым оболочкам и щитовидной железе. Панкреато-гепатобилиарное заболевание присутствует примерно в половине случаев, и заболевание присутствует в по меньшей мере 2 органах у около трех четвертей пациентов. Поражение органов обычно проявляется в виде припухлости, присутствия массы или органоспецифических последствий повреждения тканей. Клинические проявления, как правило, подострые, и у большинства пациентов нет ни острого заболевания, ни лихорадки; однако потеря массы может быть значительной, особенно на фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы при аутоиммунном IgG4-ассоциированном панкреатите. Полиорганное поражение является распространенным как на начальном этапе, так и после прогрессирования с течением времени. Течение частично зависит от преобладающего пораженного органа. Например, IgG4-A3-ассоциированный холангит может привести к печеночной недостаточности в течение нескольких месяцев; аутоиммунный панкреатит приводит к сахарному диабету, экзокринной недостаточности или к тому и другому вместе; тубулоинтерстициальный нефрит может привести к почечной недостаточности; аортит может привести к аневризмам и расслоениям. Большинство пораженных субъектов - это мужчины, и большинство из них старше 50 лет. В исследовании, проведенном в Японии,

частота случаев IgG4-A3 была оценена как составляющая 2,8-10,8 на миллион человек населения, при этом средний возраст начала заболевания составил 58 лет.

[33] В вариантах осуществления проявления IgG4-A3 связаны общей гистопатологией: лимфоплазматитарный инфильтрат, содержащий IgG4-положительные (IgG4+) плазматические клетки, сториформный фиброз и облитерирующий флебит, что часто сопровождается тканевой эозинофилией. Воспалительный инфильтрат представляет собой смесь Т- и В-лимфоцитов, при этом В-клетки обычно организованы в герминальные центры. Хотя могут присутствовать все подклассы Ig, преобладает IgG4, и соотношение плазматических клеток IgG4+: IgG+ является важной характеристикой.

[34] Антитело IgG4, продуцируемое плазмбластами и плазматическими клетками при IgG4-A3, вероятно, не является патогенным. Однако существует общая корреляция между концентрацией IgG4 в сыворотке крови и тяжестью/распространенностью заболевания; у большинства пациентов уровень IgG4 является повышенным, но снижается по мере клинического ответа на лечение с помощью ГКК.

[35] В вариантах осуществления симптоматическим пациентам с IgG4-A3 может потребоваться лечение. Глюкокортикоиды (ГКК) являются краеугольным камнем терапии, а быстрый ответ на ГКК, особенно при пролиферативном подтипе, является отличительной чертой данного заболевания. Лечение не было полностью стандартизировано, но международные консенсусные руководства рекомендуют 2-4 недели индукции с введением 0,6 мг/кг (~30-40 мг/сутки) эквивалента преднизона, со снижением вводимых доз в течение 8-12 недель. Несмотря на ремиссию, наступающую у большинства пациентов, типичны вспышки заболевания, требующие возобновления терапии. Пациенты, имеющие больший уровень фиброза в пораженном органе, как правило, имеют худшие клинические ответы на лечение; в отличие от пролиферативного заболевания, фиброзное заболевание, как правило, не улучшается при лечении.

[36] В вариантах осуществления можно использовать стероид-сберегающие лекарственные препараты, такие как антиревматические препараты, модифицирующие заболевание (АПМЗ, англ. «DMARD»). В вариантах осуществления можно использовать истощение популяции В-клеток с помощью агента, нацеленного на кластер дифференцировки (CD)20 - ритуксимаба.

Обострение IgG4-A3

[37] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя новые или ухудшающиеся признаки и симптомы активности болезни IgG4-A3, которые соответствуют одному или большему числу органоспецифических критериев обострения. В вариантах осуществления могут отсутствовать четкий альтернативный диагноз или противоречивые результаты биопсии.

[38] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение пахименингеальных оболочек. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь головную боль. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить паралич центральной нервной системы, неврологические нарушения,

свидетельствующие о радикуломиелопатии, или их комбинацию. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить плеоцитоз в СМЖ и/или повышенный белок в СМЖ. В вариантах осуществления визуализация может выявить менингеальное увеличение или утолщение. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в пахименингеальных оболочках.

[39] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение гипофиза. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь нарушение поля зрения, головную боль, симптомы, соответствующие эндокринной недостаточности передней или задней доли гипофиза, и их комбинации. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить паралич ЦНС, нарушения поля зрения или их комбинацию. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить эндокринную дисфункцию гипофиза. В вариантах осуществления визуализация может выявить массу в гипофизе или его увеличение. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в гипофизе.

[40] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение одной или обеих глазниц. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь диплопию, проптоз, ощущение инородного тела, глазной (-ую) или ретробульбарный (-ую) дискомфорт или боль, или другие визуальные симптомы, включающие в себя нечеткость или потерю зрения, симптомы, характерные для склерита, симптомы сдавления периферических нервов в области глазницы, таких как тройничный и внутриглазничный нервы (боль или онемение) и их комбинации. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить проптоз, надглазничную припухлость или другую окологлазничную припухлость, свидетельствующую об увеличении глазодвигательных мышц, сокращение поля зрения, параличи черепно-мозговых нервов, нарушение движений глазодвигательных мышц, увеличение внутриглазничного/надглазничного нервов или их комбинацию. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить эндокринную дисфункцию гипофиза. В вариантах осуществления визуализация может выявить заболевание глазницы (увеличение глазодвигательных мышц, увеличение зрительного нерва, включительно с аномалиями ретробульбарного пространства или внутри кавернозного синуса). В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в глазнице.

[41] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение одной или обеих слезных желез. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь дискомфорт, боль или припухлость слезной железы; покраснение глаза, чрезмерное слезотечение; образование корки на веке; нечеткое зрение и их комбинации. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить припухлость слезной железы и/или массу в слезной железе. В вариантах осуществления визуализация может свидетельствовать о припухлости слезной железы. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в слезной железе.

[42] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение

одной или обеих слюнных желез. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь боль, припухлость или как боль, так и припухлость, в одной или большем числе слюнных желез. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить припухлость слюнной железы или болезненность. В вариантах осуществления визуализация может свидетельствовать о припухлости слюнной железы. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в слюнной железе.

[43] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение одного или большего числа лимфатических узлов. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь увеличение одного или большего числа лимфатических узлов. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить лимфаденопатию. В вариантах осуществления визуализация может свидетельствовать о лимфаденопатии. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в лимфатическом узле.

[44] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение легких. В вариантах осуществления вовлечение легких включает в себя плевру, паренхиму или и то, и другое. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь одышку в покое или при физической нагрузке, кашель или и то, и другое. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить учащенное дыхание, плевральный выпот, сухие хрипы, характерные для легочного фиброза, локализованное ослабление звуков дыхания, признаки, соответствующие инфильтрату, или их комбинацию. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить новые или ухудшающиеся нарушения функции легкого, характерные для обострения в легком. В вариантах осуществления визуализация может выявить легочные узелки или массы и/или легочной инфильтрат/затемнение по типу матового стекла, что соответствует интерстициальной пневмонии и/или легочному фиброзу, и/или плевральный выпот или утолщение плевры, и/или перибронховаскулярное утолщение и утолщение перегородки, и/или паравертебральную массу, паравертебральную полосообразную мягкую ткань в грудной клетке. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в легком.

[45] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение сердца. В вариантах осуществления вовлечение сердца включает в себя аорту, крупные кровеносные сосуды или и то, и другое. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь боль, пальпируемую массу, что может быть системным или конституциональным. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить пальпируемую артериальную массу. В вариантах осуществления пальпируемая масса может быть пульсирующей или характеризоваться звуком. В вариантах осуществления визуализация может выявить аневризму, расслоение, утолщение/расширение стенки сосуда или другие аномалии сосуда. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в сердце.

[46] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение

забрюшинного пространства, средостения и/или брыжейки. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь боль (например, в боку, спине, бедрах, животе, другую, включительно с хронической болью), отек ног, одышку, кашель. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить пальпируемую массу или признаки, соответствующие синдрому верхней полой вены, отеку ног или фиброзирующему медиастиниту. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить забрюшинное поражение мочеточников: повышенный уровень креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ). В вариантах осуществления визуализация может выявить массовое поражение, стеноз мочеточника или гидронефроз, результаты, согласующиеся с синдромом верхней полой вены, другие признаки воспаления в забрюшинном пространстве, обычно с увеличением сигнала (часто - инфраренальное, периаортальное распространение, простирающееся до подвздошных сосудов, но может затрагивать корень брыжейки), периферические/переднелатеральные мягкие ткани вокруг инфраренальной аорты или подвздошных артерий, другие радиологические признаки воспаления в брыжейке или средостении. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в забрюшинном пространстве, средостении и/или брыжейке.

[47] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение поджелудочной железы. В вариантах осуществления вовлечение поджелудочной железы включает в себя вовлечение общего желчного протока. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь боль (например, в боку, спине, животе) и/или потерю массы. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить болезненность в животе, желтуху, пальпируемую массу, потерю массы. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить повышение билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТ, амилазы и/или липазы; другое, включительно со снижением фекальной эластазы, повышением глюкозы/HbA1C. В вариантах осуществления визуализация может выявить массу в поджелудочной железе или диффузное увеличение поджелудочной железы с потерей долек, диффузное увеличение поджелудочной железы, псевдокапсулу, стриктуру протока поджелудочной железы, аномалию общего желчного протока. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в поджелудочной железе/общем желчном протоке.

[48] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение желчного тракта. В вариантах осуществления вовлечение желчного тракта включает в себя IgG4-A3-ассоциированный склерозирующий холангит. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь зуд, боль в животе, боль в правом подреберье. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить болезненность в животе, желтуху, тяжесть в правом подреберье или любую их комбинацию. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить повышенный (-ую): билирубин, АЛТ/АСТ, щелочную фосфатазу, ГГТ. В вариантах осуществления визуализация может выявить утолщение, образование массы, стриктуры, расширение внепеченочных и/или

внутрипеченочных желчных протоков. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в желчном протоке/желчном тракте.

[49] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение почки. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь усталость и/или изменения психического статуса. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить отек. В вариантах осуществления лабораторное исследование может выявить одно или большее число из следующего: повышенный уровень креатинина, снижение рСКФ, гематурию, протеинурию, гипокомплементемию или их комбинации. В вариантах осуществления визуализация может выявить диффузное увеличение почки, в том числе аномалии функции почки, гиподенсивные поражения коры почки, атрофию почки и/или утолщение лоханки. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в почке.

[50] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение кожи. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь сыпь. В вариантах осуществления физический осмотр может выявить эритематозные папулы или узелки, гиперпигментированные поражения, другие поражения кожи или их комбинации. В вариантах осуществления биопсия может свидетельствовать об обострении в коже.

[51] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя вовлечение щитовидной железы. В вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь тиреоидит Риделя. В вариантах осуществления субъект, имеющий тиреоидит Риделя, имеет вторичное вовлечение дополнительных тканей. В вариантах осуществления субъект, имеющий обострение IgG4-A3, может иметь имеют пораженные ткани, проявляющие склероз и/или образование масс. Дополнительные ткани могут включать в себя одну (один) или большее число из следующего: печень, молочную железу, предстательную железу, верхнечелюстную пазуху, носовую перегородку, перикард, периферические нервов и тому подобное. В вариантах осуществления вторичное вовлечение дополнительных тканей приводит к одному или большему числу из следующего: забрюшинному фиброзу, фиброзу поджелудочной железы, фиброзу средостения, псевдоопухоли глазницы и склерозирующему холангиту.

[52] В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для уменьшения или устранения обострения IgG4-A3. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения уровня любого из вышеуказанных симптомов, результатов лабораторных исследований, физического осмотра, результатов визуализации и/или биопсии по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для устранения обострения IgG4-A3. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для уменьшения обострения IgG4-A3, как определено на основании: (a) сниженной частоты обострения IgG4-A3; (b) увеличения продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или как (a), так и (b).

[53] В вариантах осуществления случай обострения IgG4-A3 представляет собой дату обнаружения обострения или начала любого лечения обострения. Лечение обострения включает в себя любое из следующего: новое или усиленное лечение глюкокортикоидами, другую иммунотерапию, интервенционную процедуру или любую их комбинацию. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения частоты обострения IgG4-A3 в по меньшей мере около или в по большей мере около 1 раза, 2 раза, 4 раза, 6 раз, 8 раз, 10 раз, 12 раз, 14 раз, 16 раз, 18 раз, 20 раз, 22 раза, 24 раза, 26 раз, 28 раз, 30 раз, 32 раза, 34 раза, 36 раз, 38 раз, 40 раз, 42 раза, 44 раза, 46 раз, 48 раз, 50 раз, 52 раза, 54 раза, 56 раз, 58 раз, 60 раз, 62 раза, 64 раза, 66 раз, 68 раз, 70 раз, 72 раза, 74 раза, 76 раз, 78 раз, 80 раз, 82 раза, 84 раза, 86 раз, 88 раз, 90 раз, 92 раза, 94 раза, 96 раз, 98 раз, 100 раз, 102 раза, 104 раза, 106 раз, 108 раз, 110 раз, 112 раза, 114 раза, 116 раз, 118 раз, 120 раз, 122 раза, 124 раза, 126 раз, 128 раз, 130 раз, 132 раза, 134 раза, 136 раз, 138 раз, 140 раз, 142 раза, 144 раза, 146 раз, 148 раз, 150 раз по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения частоты обострения IgG4-A3 на по меньшей мере около или на по большей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 310%, 320%, 330%, 340%, 350% или вплоть до около 400% по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует указанное введение.

[54] В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для увеличения продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3 в по меньшей мере около 1 раза, 2 раза, 4 раза, 6 раз, 8 раз, 10 раз, 12 раз, 14 раз, 16 раз, 18 раз, 20 раз, 22 раза, 24 раза, 26 раз, 28 раз, 30 раз, 32 раза, 34 раза, 36 раз, 38 раз, 40 раз, 42 раза, 44 раза, 46 раз, 48 раз, 50 раз, 52 раза, 54 раза, 56 раз, 58 раз, 60 раз, 62 раза, 64 раза, 66 раз, 68 раз, 70 раз, 72 раза, 74 раза, 76 раз, 78 раз, 80 раз, 82 раза, 84 раза, 86 раз, 88 раз, 90 раз, 92 раза, 94 раза, 96 раз, 98 раз, 100 раз, 102 раза, 104 раза, 106 раз, 108 раз, 110 раз, 112 раза, 114 раза, 116 раз, 118 раз, 120 раз, 122 раза, 124 раза, 126 раз, 128 раз, 130 раз, 132 раза, 134 раза, 136 раз, 138 раз, 140 раз, 142 раза, 144 раза, 146 раз, 148 раз, 150 раз по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует указанное введение. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для увеличения продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3 на по меньшей мере около 1 суток, 5 суток, 10 суток, 15 суток, 20 суток, 25 суток, 30 суток, 35 суток, 40 суток, 45 суток, 50 суток, 55 суток, 60 суток, 65 суток, 70 суток, 75 суток, 80 суток, 85 суток, 90 суток, 95 суток, 100 суток, 105 суток, 110 суток, 115 суток, 120 суток, 125 суток, 130 суток, 135 суток, 140 суток, 145 суток, 150 суток, 155 суток, 160 суток, 165 суток, 170 суток, 175 суток, 180 суток, 185 суток, 190 суток, 195 суток, 200 суток, 205 суток, 210 суток, 215 суток, 220 суток, 225 суток, 230 суток, 235 суток, 240 суток, 245 суток, 250 суток, 255 суток, 260 суток, 265 суток, 270 суток, 275 суток, 280 суток, 285 суток, 290 суток, 295 суток, 300 суток, 305 суток, 310 суток, 315 суток, 320 суток, 325 суток, 330 суток, 335 суток, 340 суток, 345 суток, 350

суток, 355 суток, 360 суток или вплоть до около 365 суток. В вариантах осуществления продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[55] В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения частоты обострения IgG4-A3, как определено на основании сниженного уровня симптомов у субъекта. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения частоты обострения IgG4-A3, как определено на основании возвращения к норме результатов лабораторных исследований. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения проявлений обострения IgG4-A3, как определено на основании возвращения к норме результатов физического осмотра. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения проявлений обострения IgG4-A3, как определено на основании возвращения к норме результатов визуализации. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является достаточным для снижения проявлений обострения IgG4-A3, как определено на основании возвращения к норме результатов биопсии. В вариантах осуществления любой (-ое, -ая) из вышеуказанных симптомов, лабораторных исследований, физических осмотров, результатов визуализации и/или биопсий может включать в себя повышения или снижения уровней в около 1 раз, 2 раз, 4 раз, 6 раз, 8 раз, 10 раз, 12 раз, 14 раз, 16 раз, 18 раз, 20 раз, 22 раз, 24 раз, 26 раз, 28 раз, 30 раз, 32 раз, 34 раз, 36 раз, 38 раз, 40 раз, 42 раз, 44 раз, 46 раз, 48 раз, 50 раз, 52 раз, 54 раз, 56 раз, 58 раз, 60 раз, 62 раз, 64 раз, 66 раз, 68 раз, 70 раз, 72 раз, 74 раз, 76 раз, 78 раз, 80 раз, 82 раз, 84 раз, 86 раз, 88 раз, 90 раз, 92 раз, 94 раз, 96 раз, 98 раз, 100 раз, 102 раз, 104 раз, 106 раз, 108 раз, 110 раз, 112 раз, 114 раз, 116 раз, 118 раз, 120 раз, 122 раз, 124 раз, 126 раз, 128 раз, 130 раз, 132 раз, 134 раз, 136 раз, 138 раз, 140 раз, 142 раз, 144 раз, 146 раз, 148 раз, 150 раз, 152 раз, 154 раз, 156 раз, 158 раз, 160 раз, 162 раз, 164 раз, 166 раз, 168 раз, 170 раз, 172 раз, 174 раз, 176 раз, 178 раз, 180 раз, 182 раз, 184 раз, 186 раз, 188 раз, 190 раз, 192 раз, 194 раз, 196 раз, 198 раз, 200 раз, 202 раз, 204 раз, 206 раз, 208 раз, 210 раз, 212 раз, 214 раз, 216 раз, 218 раз, 220 раз, 222 раз, 224 раз, 226 раз, 228 раз, 230 раз, 232 раз, 234 раз, 236 раз, 238 раз, 240 раз, 242 раз, 244 раз, 246 раз, 248 раз или вплоть до около 250 раз по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует введение инебилизумаба.

Инебилизумаб и связывающие агенты против CD19

[56] В вариантах осуществления в данном изобретении представлены связывающие агенты против CD19. Связывающие агенты против CD19 можно использовать в раскрытых терапевтических схемах для лечения IgG4-A3. Терапевтическая схема, включающая в себя любой из раскрытых связывающих агентов против CD19, приводит к сокращению или устранению В-клеток у субъекта, нуждающегося в этом. В-клетки, в частности плазмбласты и плазматические клетки, способствуют развитию заболевания,

следовательно, их сокращение или устранение приносит пользу субъектам с IgG4-A3. В вариантах осуществления связывающий агент против CD19 является эффективным в снижении или устранении по меньшей мере одного из следующих, CD19-положительных: В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации. В вариантах осуществления связывающий агент против CD19 включает в себя антитело против CD19. В вариантах осуществления связывающий агент против CD19 включает в себя инебилизумаб.

[57] Инебилизумаб (также известный как MEDI-551) представляет собой гуманизированное, оптимизированное по аффинности афукозилированное моноклональное антитело (мАт) IgG1 каппа, известное как 16C-aFuc, которое связывается с CD19 - специфическим поверхностным антигеном В-клеток, что приводит к сокращению или устранению CD19+ В-клеток. Инебилизумаб является глико-сконструированным посредством экспрессии мАт 16C4 в продуцирующей линии клеток яичника китайского хомяка с дефицитом фукозилтрансферазы (BioWa Potelligent® Technology), которая генерирует гомогенно афукозилированное антитело с повышенной антителозависимой клеточной цитотоксичностью. В отличие от ритуксимаба, моноклонального антитела против CD20, инебилизумаб не опосредует комплемент-зависимую цитотоксичность, но элиминирует В-клетки посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и механизмов опосредованного антителами клеточного фагоцитоза.

[58] В вариантах осуществления инебилизумаб включает в себя последовательность из **таблицы 1**. В вариантах осуществления инебилизумаб может иметь аминокислотную последовательность VH и аминокислотную последовательность VL из **таблицы 1**. В вариантах осуществления инебилизумаб или производное инебилизумаба имеет по меньшей мере около или по большей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или вплоть до 100% идентичности с любой из SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 10, показанных в **таблице 1**. В вариантах осуществления любая из последовательностей из **таблицы 1** может быть модифицирована. В вариантах осуществления модификация включает в себя одно или большее число усечений, делеций, вставок и их комбинаций. В вариантах осуществления модификация не изменяет функцию инебилизумаба. Модификация может встречаться в любом из остатков, указанных в таблице 1, и в любом числе остатков из **таблицы 1**. В вариантах осуществления модификация может содержать от 0-3, 0-5, 0-10, 0-20, 1-3, 1-5, 1-10, 1-20, 3-8, 3-10, 3-15, 5-8, 5-10 или 5-20 остатков. В вариантах осуществления модификация может встречаться в 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 450 остатках. В вариантах осуществления все остатки, представленные в **таблице 1**, содержат модификацию. Производное инебилизумаба включает в себя, но не ограничивается им, антитело с аминокислотной последовательностью VH и аминокислотной последовательностью VL, как показано на **фиг. 2А** и **фиг. 2В**, но с отличием в виде одного или большего числа замещений в аминокислотных остатках, которые не изменяют функцию инебилизумаба. В вариантах осуществления производное инебилизумаба представляет собой антитело с аминокислотной последовательностью VH

и аминокислотной последовательностью VL, как показано на **фиг. 2А** или **фиг. 2В**, с 1, 2, 3, 4 или 5 замещениями и/или делециями аминокислотных остатков. В аспектах данного изобретения производное инебилизумаба включает в себя те же аминокислотные последовательности CDR, что и последовательности VH и VL, как показано на **фиг. 2А** или **фиг. 2В**, но может иметь одно или большее число аминокислотных замещений в каркасных областях последовательностей VH и VL.

[59] Таблица 1: иллюстративные последовательности инебилизумаба

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	Вариабельная тяжелая (VH)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSWMN WVRQAPGKGLEWVGRIYPGDGDTNYNVKFKGRFT ISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARSGFITTV RDFDYWGQGTLLVTVSS
2	CDR1 VH	SSWMN
3	CDR2 VH	RIYPGDGDTNYNVKFKG
4	CDR3 VH	SGFITTVRDFDY
5	Вариабельная легкая (VL)	EIVLTQSPDFQSIVTPKEKVTITCRASESVDTFGISFM NWFQQKPDQSPKLLIHEASNQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTINSLEAEDAATYYCQQSKEVPFTFGGGTKVE IK
6	CDR1 VL	RASESVDTFGISFMN
7	CDR2 VL	EASNQGS
8	CDR3 VL	QQSKEVPFT
9	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSWMN WVRQAPGKGLEWVGRIYPGDGDTNYNVKFKGRFT ISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARSGFITTV RDFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
10	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSIVTPKEKVTITCRASESVDTFGISFM NWFQQKPDQSPKLLIHEASNQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTINSLEAEDAATYYCQQSKEVPFTFGGGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

		ЕС
--	--	----

[60] Инебилизумаб и способы его производства описаны в международной патентной РСТ-заявке № РСТ/US2007/077916, опубликованной как WO 2008/031056, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки (в РСТ/US2007/077916 VIB551 указано как «16С4»). Гуманизированные антитела, описанные в данном документе, могут быть получены с использованием различных методик, известных в данной области техники, включающих в себя, но не ограничивающихся ими, пересадку CDR (см., например, Европейский патент № EP 239400; международную публикацию № WO 91/09967; и патенты США № 5225539, № 5530101 и № 5585089; каждый из указанных документов полностью включен в данный документ посредством ссылки), маскировку поверхностных остатков или изменение поверхности (см., например, Европейские патенты № EP 592106 и № 519596; Padlan, 1991, *Molecular Immunology* 28 (4/5): 489-498; Studnicka et al., 1994, *Protein Engineering*, 7 (6): 805-814; и Roguska et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91: 969-973; каждый из указанных документов полностью включен в данный документ посредством ссылки), перетасовку цепей (см., например, патент США № 5565332, который полностью включен в данный документ посредством ссылки), и методики, раскрытые, например, в патентах США № 6407213 и № 5766886, в международной публикации № WO 9317105, в работах Tan et al., *J. Immunol.*, 169: 1119-25 (2002), Caldas et al., *Protein Eng.*, 13 (5): 353-60 (2000), Morea et al., *Methods*, 20 (3): 267-79 (2000), Baca et al., *J. Biol. Chem.*, 272 (16): 10678-84 (1997), Roguska et al., *Protein Eng.*, 9 (10): 895-904 (1996), Couto et al., *Cancer Res.*, 55 (23 Supp): 5973s-5977s (1995), Couto et al., *Cancer Res.*, 55 (8): 1717-22 (1995), Sandhu J S, *Gene*, 150 (2): 409-10 (1994), и Pedersen et al., *J. Mol. Biol.*, 235 (3): 959-73 (1994); каждый из указанных документов полностью включен в данный документ посредством ссылки. Часто остатки FW в областях FW будут замещены соответствующим остатком из антитела - донора CDR для изменения, предпочтительно улучшения, связывания с антигеном. Эти замещения FW идентифицируются способами, хорошо известными в данной области техники, например, путем моделирования взаимодействий остатков CDR и FW для идентификации остатков FW, важных для связывания антигена, и сравнения последовательностей для определения необычных остатков FW в конкретных положениях (см., например, Queen et al., патент США № 5585089; и Riechmann et al., 1988, *Nature*, 332: 323; каждая из указанных работ включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[61] В отличие от ритуксимаба, моноклонального антитела против CD20, инебилизумаб не опосредует комплемент-зависимую цитотоксичность, но элиминирует В-клетки посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и механизмов опосредованного антителами клеточного фагоцитоза (Herbst et al, 2010).

[62] В вариантах осуществления инебилизумаб представляет собой прозрачный или слабо опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватый раствор, не содержащий или практически не содержащий видимых частиц. Инебилизумаб представляет собой стерильный жидкий лекарственный препарат (100 мг инебилизумаба на флакон,

номинально), предназначенный для внутривенной инфузии после разведения в физиологическом растворе. В вариантах осуществления инебилизумаб для в/в-введения может поставляться в виде стерильной жидкости во флаконе из стекла 10R с номинальным объемом заполнения 10 мл, с пробкой 20 мм и откидывающимся колпачком для герметизации. В вариантах осуществления лекарственный состав может не содержать консервант. В вариантах осуществления инебилизумаб для внутривенного введения поставляется в виде стерильной жидкости в номинальном объеме, составляющем 10 мл, во флаконах 10R. В вариантах осуществления флакон содержит инебилизумаб, составленный в дозе 10 мг/мл, в 20 мМ гистидина/гистидина гидрохлорида, 70 мМ NaCl, 106 мМ (4% [мас./об.]) трегалозы дигидрата и 0,01% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0. Альтернативные составы также предусмотрены и дополнительно описаны в вариантах осуществления, представленных ниже.

[63] В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить в любой форме. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, подкожно, системно, местно, трансдермально или путем ингаляции. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят внутривенно.

[64] Инебилизумаб можно вводить в любой дозе. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в дозе, составляющей от около 0,5 мг - 1000 мг. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в дозе, составляющей от около 10 мг - 30 мг, от около 20 мг - 100 мг, от около 50 мг - 200 мг, от около 100 мг - 300 мг, от около 150 мг - 350 мг, от около 200 мг - 400 мг, от около 250 мг - 450 мг, от около 300 мг - 500 мг, от около 300 мг - 700 мг или от около 400 мг - 1000 мг. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в дозе, составляющей от около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695 мг, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг, 800 мг или вплоть до около 1000 мг. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 300 мг.

[65] В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить в дозе, составляющей около 300 мг. В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить в дозе, составляющей от около 250 мг до около 350 мг, от около 275 мг до около 325 мг, от около

290 мг до около 310 мг, от около 205 мг до около 305 мг, или в дозе, составляющей 300 мг. В вариантах осуществления субъект может получать одну или большее число начальных доз инебилизумаба. В вариантах осуществления субъект может получать одну, две, три или большее число начальных доз. В вариантах осуществления начальная доза может составлять около 300 мг. В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить в начальной дозе, составляющей от около 250 мг до около 350 мг, от около 275 мг до около 325 мг, от около 290 мг до около 310 мг, от около 205 мг до около 305 мг, или в начальной дозе, составляющей 300 мг. В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить внутривенно, в виде первой начальной дозы, составляющей около 300 мг, второй начальной дозы, составляющей около 300 мг, через две недели после первой начальной дозы, и последующими дозами, составляющими около 300 мг каждая, каждые 6 месяцев после первой начальной дозы.

[66] В вариантах осуществления инебилизумаб вводят с одной или большим числом дополнительных терапий. В вариантах осуществления одна или большее число дополнительных терапий представляют собой одну или большее число стандартных терапий. В вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой кортикостероид. В вариантах осуществления кортикостероид представляет собой преднизон. В вариантах осуществления одна или большее число дополнительных терапий представляют собой азатиоприн, микофенолат мофетил, микофеноловую кислоту или такролимус.

[67] В вариантах осуществления инебилизумаб вводят ежеминутно, ежечасно, ежесуточно, еженедельно, ежемесячно или ежегодно. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят два раза в сутки, один раз в две недели, один раз в два месяца или один раз в полгода. Субъекту, нуждающемуся в этом, может быть выполнено любое число введений. В вариантах осуществления субъект получает от 0-2, 0-3, 0-5, 0-10, 1-3, 1-5 или 1-10 введений. В вариантах осуществления субъект получает введение в сутки 1, в сутки 15 и в неделю 26 после начала лечения. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 300 мг инебилизумаба в сутки 1, в сутки 15 и в неделю 26 после начала лечения. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 300 мг инебилизумаба в сутки 1, в сутки 15 и в неделю 26 после начала лечения, а затем - каждые 6 месяцев, по мере необходимости.

[68] Доза инебилизумаба, которую можно использовать в способе лечения пациента, нуждающегося в этом, может представлять собой дозу, вводимую внутривенно с интервалом примерно один раз в 6 месяцев или один раз в 7 месяцев, или один раз в 8 месяцев, или один раз в 9 месяцев, или один раз в 10 месяцев, или один раз в 11 месяцев, или один раз в год. В вариантах осуществления введение инебилизумаба, выполняемое в способах, представленных в данном документе, можно выполнять с интервалом, составляющим примерно каждые 6 месяцев. Введение «примерно каждые 6 месяцев» может представлять собой введение каждые 6 месяцев, каждые 180 суток, каждые от 170 до 190 суток, каждые от 175 до 185 суток, каждые от 175 до 190 суток или каждые от 170 до

185 суток. Введение «примерно каждые 6 месяцев» может представлять собой введение каждые 26 недель, каждые 25 недель, каждые 27 недель, каждые от 25 до 27 недель, каждые от 25 до 26 недель или каждые от 26 до 27 недель. До введения инебилизумаба по схеме «примерно каждые 6 месяцев» в способах, представленных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, можно ввести начальную дозу инебилизумаба. Начальную дозу инебилизумаба можно ввести примерно за 2 недели до введения доз инебилизумаба по схеме «примерно каждые 6 месяцев». Введение начальной дозы инебилизумаба примерно за 2 недели до введения доз инебилизумаба по схеме «примерно каждые 6 месяцев» может представлять собой введение начальной дозы инебилизумаба за 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток или 16 суток до введения доз инебилизумаба по схеме «примерно каждые 6 месяцев». Начальную дозу инебилизумаба можно вводить одновременно или не одновременно с пероральными кортикостероидами или любой стандартной дозой лечения. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят внутривенно.

[69] В вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ лечения, включающий в себя: введение инебилизумаба пациенту, нуждающемуся в лечении обострения IgG4-A3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в дозе, составляющей 300 мг, каждые 6 месяцев. В вариантах осуществления, за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг. В вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ лечения пациента, имеющего диагностированное IgG4-A3 и/или обострение IgG4-A3, способ, включающий в себя: введение инебилизумаба пациенту, нуждающемуся в лечении, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в первой начальной дозе, составляющей 300 мг, второй начальной дозе, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы, и в последующих дозах, составляющих по 300 мг, каждые 6 месяцев, после введения первой начальной дозы.

[70] В вариантах осуществления связывающий агент против CD19, который не является инебилизумабом, можно применять для лечения или профилактики IgG4-A3 и/или обострения IgG4-A3. Иллюстративные связывающие агенты против CD19, которые можно вводить, включают в себя: XmAb5871, AFM11, MOR-208, блинатумомаб, SAR3419, SGN-19A, MDX-1342, лонвастуксимаб и их комбинации. В вариантах осуществления другое антитело против CD19 может быть заменено в любом из способах, представленных в данном документе. В вариантах осуществления другое антитело против CD19, которое не является инебилизумабом, может представлять собой любое из, например, MOR00208 (также упоминается как Xmab 5574 или тафаситамаб; раскрыто в заявке на патент США № 20170137516, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте); блинатумомаб (Amgen; Astellas; MicroMet); лонкастуксимаб тесирин (ADC Therapeutics); GTB-1550/ OXS-1550 (Oxis Biotech Inc); обекселимаб/XmAb5871 (Xencor Inc); AFM11 (Affimed); или колтуксимаб/равтансин (ImmunoGen Inc).

[71] В вариантах осуществления представлены полинуклеотиды, включающие в себя нуклеотидную последовательность, кодирующую человеческое, гуманизированное или

химерное антитело против CD19. Данное изобретение также охватывает полинуклеотиды, которые гибридизуются при жестких или менее жестких условиях гибридизации, как определено в данном документе, с полинуклеотидами, которые кодируют человеческое, гуманизированное или химерное антитело, которое специфически связывается с CD19 человека. В вариантах осуществления представлен вектор, включающий в себя одну или большее число нуклеотидных последовательностей, кодирующих человеческое, гуманизированное или химерное антитело против CD19, описанное в данном документе. Данное изобретение дополнительно относится к выделенной клетке, содержащей вектор, при этом указанный вектор включает в себя одну или большее число нуклеотидных последовательностей, кодирующих человеческое, гуманизированное или химерное антитело против CD19 согласно данному изобретению. В вариантах осуществления химерное, человеческое и гуманизированное моноклональные антитела против CD19, описанные в данном документе, включают в себя таковые, относящиеся к изотипу человеческого IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[72] В вариантах осуществления гуманизированное антитело против CD19, описанное в данном документе, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ, англ. «ADCC»), комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ, англ. «CDC») и/или апоптоз. В вариантах осуществления гуманизированное антитело против CD19, описанное в данном документе, ингибирует В-клеточную пролиферацию, стимулированную антителом против IgM/CpG.

Дополнительные терапевтические агенты

[73] В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов. Вариантах осуществления один или большее число дополнительных терапевтических агентов вводят как часть подготовительной схемы лечения. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят совместно с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят после одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов. В вариантах осуществления один или большее число дополнительных терапевтических агентов вводят после инебилизумаба. В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят для профилактики инфузионных реакций.

Кортикостероид

[74] В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает в себя кортикостероид. В вариантах осуществления кортикостероид включает в себя глюкокортикоид. Глюкокортикоиды (ГКК) представляют собой стероидные гормоны, применяемые для лечения воспаления, аутоиммунных заболеваний и/или онкологических заболеваний. Для проявления своих широких физиологических и терапевтических эффектов ГКК связываются с рецептором ГКК (РГКК), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов факторов транскрипции. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, вводят один или большее число ГКК. В вариантах

осуществления один или большее число ГКК выбраны из группы, состоящей из: триамцинолона, метилпреднизолона, триамцинолона, будесонида, дексаметазона, триамцинолона, преднизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, дефлазакорта и их комбинаций. В вариантах осуществления ГКК представляет собой преднизон.

[75] В вариантах осуществления глюкокортикоид, такой как преднизон или его эквивалент, вводят при выявлении обострения IgG4-A3. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, ранее вводили кортикостероид, такой как глюкокортикоид. В вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, вводят кортикостероид, такой как глюкокортикоид. В некоторых вариантах, после введения инебилизумаба, лечение кортикостероидом можно выполнять в постепенно снижающихся дозах. В вариантах осуществления преднизон или любой подходящий ГКК, представленный в данном документе, вводят в постепенно снижающихся дозах на протяжении нескольких суток или недель. В вариантах осуществления введение в постепенно снижающихся дозах происходит на протяжении недель. В вариантах осуществления введение в постепенно снижающихся дозах преднизона или другого подходящего ГКК происходит на протяжении периода времени, составляющего около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель или 15 недель. В вариантах осуществления лечение кортикостероидом в постепенно снижающихся дозах перекрывается с введением инебилизумаба. В вариантах осуществления перекрывающийся период времени составляет по меньшей мере около 0-5 суток, 1-10 суток, 1-14 суток, 1-20 суток или 1-30 суток. В вариантах осуществления перекрывающийся период времени составляет по меньшей мере около или по большей мере около 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или вплоть до около 50 суток. В вариантах осуществления, на протяжении периода введения в постепенно снижающихся дозах, субъекту вводят дозы ГКК в течение периода времени, составляющего 1 неделю, 2 недели или 3 недели. В вариантах осуществления субъекту вводят преднизон в снижающихся дозах, каждая из которых длится 2 недели. В вариантах осуществления субъекту вводят преднизон в дозах, составляющих около 20 мг/сутки, 15 мг/сутки и 5 мг/сутки, каждая из которых длится 2 недели.

[76] В вариантах осуществления введение ГКК включает в себя по меньшей мере около или по большей мере около 5 мг/сутки, 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 21 мг/сутки, 22 мг/сутки, 23 мг/сутки, 24 мг/сутки, 25 мг/сутки, 26 мг/сутки, 27 мг/сутки, 28 мг/сутки, 29 мг/сутки, 30 мг/сутки, 31 мг/сутки, 32 мг/сутки, 33 мг/сутки, 34 мг/сутки, 35 мг/сутки, 36 мг/сутки, 37 мг/сутки, 38 мг/сутки, 39 мг/сутки, 40 мг/сутки, 41 мг/сутки, 42 мг/сутки, 43 мг/сутки, 44 мг/сутки, 45 мг/сутки, 46 мг/сутки, 47 мг/сутки, 48 мг/сутки, 49 мг/сутки или 50 мг/сутки. В вариантах

осуществления субъекту вводят метилпреднизолон в дозе, составляющей 100 мг/сутки.

Жаропонижающие агенты

[77] В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает в себя жаропонижающий агент. В вариантах осуществления жаропонижающий агент вводят в качестве профилактики. В вариантах осуществления жаропонижающий агент представляет собой НПВП, парацетамол или метамизол. В вариантах осуществления жаропонижающий агент представляет собой НПВП, выбранный из группы, состоящей из ибупрофена, напроксена, кетопрофена и нимесулида, аспирина и родственных салицилатов, таких как салицилат холина, салицилат магния, салицилат натрия, феназона и их комбинаций. В вариантах осуществления жаропонижающий агент представляет собой парацетамол. В вариантах осуществления жаропонижающий агент представляет собой метамизол.

[78] В вариантах осуществления жаропонижающий агент вводят в любом промежутке времени на протяжении схемы лечения. В вариантах осуществления жаропонижающий агент вводят до, одновременно с, или после введения инебилизумаба. В вариантах осуществления жаропонижающий агент вводят за около 30-60 минут до введения инебилизумаба.

[79] В вариантах осуществления введение жаропонижающего агента включает в себя по меньшей мере около или по большей мере около 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 310 мг, 320 мг, 330 мг, 340 мг, 350 мг, 360 мг, 370 мг, 380 мг, 390 мг, 400 мг, 410 мг, 420 мг, 430 мг, 440 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 510 мг, 520 мг, 530 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 570 мг, 580 мг, 590 мг, 600 мг, 610 мг, 620 мг, 630 мг, 640 мг, 650 мг, 660 мг, 670 мг, 680 мг, 690 мг, 700 мг, 710 мг, 720 мг, 730 мг, 740 мг, 750 мг, 760 мг, 770 мг, 780 мг, 790 мг, 800 мг, 810 мг, 820 мг, 830 мг, 840 мг, 850 мг, 860 мг, 870 мг, 880 мг, 890 мг, 900 мг, 910 мг, 920 мг, 930 мг, 940 мг, 950 мг, 960 мг, 970 мг, 980 мг, 990 мг или вплоть до около 1000 мг. В вариантах осуществления субъекту вводят 500-650 мг или эквивалентное количество жаропонижающего агента.

Антигистаминные агенты

[80] В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает в себя антигистаминный агент. В вариантах осуществления антигистаминный агент выбран из группы, состоящей из: акривастина, азатадина, бромфенирамина, хлофенирамина, клемастина, ципрогептадина, дексбромфенирамина, дименгидрината, дифенгидрамина, доксиламина, гидроксизина, меклизина, фениндамина, фенилтолоксамина, прометазина, пириламины, трипеленнамина, трипролидина и их комбинаций. В вариантах осуществления используют неседативный антигистаминный агент, который может включать в себя, но не ограничивается ими, астемизол, цетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин, терфенадин и их комбинации. В вариантах осуществления антигистаминный агент представляет собой дифенгидрамин.

[81] В вариантах осуществления антигистаминный агент вводят в любом

промежутке времени на протяжении схемы лечения. В вариантах осуществления антигистаминный агент вводят до, одновременно с, или после введения инебилизумаба. В вариантах осуществления антигистаминный агент вводят за около 30-60 минут до введения инебилизумаба.

[82] В вариантах осуществления введение антигистаминного агента включает в себя по меньшей мере около или по большей мере около: 5 мг/сутки, 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 21 мг/сутки, 22 мг/сутки, 23 мг/сутки, 24 мг/сутки, 25 мг/сутки, 26 мг/сутки, 27 мг/сутки, 28 мг/сутки, 29 мг/сутки, 30 мг/сутки, 31 мг/сутки, 32 мг/сутки, 33 мг/сутки, 34 мг/сутки, 35 мг/сутки, 36 мг/сутки, 37 мг/сутки, 38 мг/сутки, 39 мг/сутки, 40 мг/сутки, 41 мг/сутки, 42 мг/сутки, 43 мг/сутки, 44 мг/сутки, 45 мг/сутки, 46 мг/сутки, 47 мг/сутки, 48 мг/сутки, 49 мг/сутки или 50 мг/сутки. В вариантах осуществления субъекту вводят дифенгидрамин в дозе, составляющей около 25-50 мг.

[83] В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении нового введения одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов, представленных в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении нового введения кортикостероида, представленного в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении нового введения антигистаминного агента, представленного в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении нового введения жаропонижающего агента, представленного в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении повышенного введения кортикостероида, представленного в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении повышенного введения антигистаминного агента, представленного в данном документе. В вариантах осуществления введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в этом, является эффективным в предотвращении повышенного введения жаропонижающего агента, представленного в данном документе.

Стероид-сберегающие агенты

[84] В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает в себя стероид-сберегающий агент. Стероид-сберегающий агент можно использовать для уменьшения применения стероидов. В вариантах осуществления стероид-сберегающий агент используют для уменьшения или устранения введения стероида. В вариантах осуществления стероид-сберегающий агент используют для уменьшения или поддержания низкой дозы стероида. Стероид-сберегающие агенты выбраны из группы, состоящей из азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата, лефлуномида,

циклофосфамида, ритуксимаба, этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, сертолизумаба пегола, голимумаба, абатацепта и тоцилизумаба. В вариантах осуществления субъекту не вводят стероид-сберегающий агент. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является эффективным в уменьшении или устранении введения стероид-сберегающего агента субъекту, нуждающемуся в этом. В вариантах осуществления введение инебилизумаба является эффективным в уменьшении или устранении введения стероид-сберегающего агента в по меньшей мере 1 раз, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз или 50 раз по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует введение инебилизумаба.

Вторичная иммунотерапия

[85] В вариантах осуществления в данном изобретении представлено введение вторичной иммунотерапии. В вариантах осуществления вторичная иммунотерапия включает в себя антителотерапию. В вариантах осуществления антителотерапия включает в себя антитело, которое связывает В-клетку. Антителотерапия может включать в себя связывающий агент против CD19 и/или связывающий агент против CD20. Антитела, связывающие В-клетки, выбраны из группы, состоящей из ритуксимаба, окрелизумаба, офатумумаба, обинутузумаба, ибритумомаба и их комбинаций. В вариантах осуществления вторичная иммунотерапия выбрана из группы, состоящей из мАТ против CD20, мАТ против CD52, антитела против CD22 и антител против CD20, таких как RITUXAN™ (C2B8; RITUXIMAB™; IDEC Pharmaceuticals). Другие примеры вторичной иммунотерапии, которую можно использовать в комбинации с антителами согласно данному изобретению или использовать в композициях согласно данному изобретению, включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: HERCEPTIN™ (трастузумаб; Genentech), MYLOTARG™ (гемтузумаб озогамицин; Wyeth Pharmaceuticals), CAMPATH™ (алемтузумаб; Berlex), ZEVALIN™ (ипритумомаб тиуксетан; Biogen Idec), BEXXAR™ (тозитумомаб; GlaxoSmithKline Corixa), ERBITUX™ (цетуксимаб; Imclone) и AVASTIN™ (бевацизумаб; Genentech).

[86] В вариантах осуществления вторичная иммунотерапия включает в себя антитело, специфическое в отношении рецептора Fc, выбранного из группы, состоящей из FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIII и/или FcγRIV. В вариантах осуществления вторичная иммунотерапия включает в себя антитело, специфическое в отношении FcγRIIB. Антитела против FcγRIIB, подходящие для этой цели, были описаны в публикации заявки на патент США № 2004185045 (патент США № 7425620), PCT-публикациях № WO05051999A, № WO05018669 и № WO04016750.

[87] В вариантах осуществления можно вводить связывающий агент против CD19 и мАТ против CD20 и/или мАТ против CD22, и/или мАТ против CD52, необязательно - в одной и той же фармацевтической композиции, в любом подходящем соотношении. В иллюстративных целях, соотношение антитела против CD19 и антитела против CD20 может представлять собой соотношение, составляющее около 1000:1, 500:1, 250:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1,

10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:250, 1:500 или 1:1000, или больше. Подобным образом, соотношение антитела против CD19 и антитела против CD22 может представлять собой соотношение, составляющее около 1000:1, 500:1, 250:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:250, 1:500 или 1:1000, или больше. Подобным образом, соотношение антитела против CD19 и антитела против CD52 может представлять собой соотношение, составляющее около 1000:1, 500:1, 250:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:250, 1:500 или 1:1000, или больше.

Способы

[88] В вариантах осуществления в данном изобретении представлены композиции и фармацевтические композиции для лечения IgG4-A3. В вариантах осуществления в данном изобретении представлены способы применения представленных композиций и фармацевтических композиций для лечения или профилактики обострения IgG4-A3. В вариантах осуществления представлены способы лечения IgG4-A3, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом указанное введение является достаточным для уменьшения или устранения обострения IgG4-A3, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3. В вариантах осуществления представлены способы лечения IgG4-A3, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом указанное введение является достаточным для по меньшей мере 1-кратного увеличения продолжительности периода времени до обнаружения обострения IgG4-A3 по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение. Также представлены способы лечения IgG4-A3, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества связывающего агента против CD19, при этом указанное введение является достаточным для по меньшей мере 1-кратного увеличения продолжительности периода времени до обнаружения обострения IgG4-A3 по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[89] В вариантах осуществления композиции согласно данному изобретению вводят субъекту-человеку настолько долго, насколько субъект отвечает на терапию. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят субъекту-человеку настолько долго, насколько сохраняется отсутствие прогрессирования заболевания у субъекта. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят субъекту-человеку до тех пор, пока заболевание у субъекта не прогрессирует или не прогрессировало в течение определенного периода

времени, затем субъекту не вводят инебилизумаб до тех пор, когда заболевание повторится или начнет прогрессировать снова. Например, субъекта можно лечить любой из вышеуказанных доз на протяжении от около 4 до около 8 недель, в течение которых выполняют мониторинг субъекта на предмет прогрессирования заболевания. Если прогрессирование заболевания останавливается или обращается вспять, то субъекту не будут вводить инебилизумаб до тех пор, когда у данного субъекта наступит рецидив, т. е. заболевание, которое лечат, появится повторно или начнет прогрессировать. При этом повторном появлении или прогрессировании можно снова выполнять лечение субъекта по той же схеме введения доз, которую использовали первоначально, или с использованием других доз, описанных в данном документе.

[90] В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить в виде нагрузочной дозы с последующими множественными более низкими дозами (поддерживающими дозами) на протяжении некоторого периода времени. В вариантах осуществления дозы могут быть согласованы во времени, а количество - скорректировано для поддержания эффективного сокращения или устранения В-клеток. В вариантах осуществления нагрузочная доза составляет около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 мг/кг массы тела субъекта, а поддерживающая доза составляет по меньшей мере от около 5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В других вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят с интервалами - каждые 7, 10, 14 или 21 суток. В вариантах осуществления инебилизумаб можно вводить без нагрузочной дозы.

[91] В вариантах осуществления введение инебилизумаба может позволить отложить токсическую терапию и может помочь избежать ненужных побочных эффектов и риска осложнений, связанных с глюкокортикоидами. В вариантах осуществления у субъектов, которым вводят инебилизумаб, токсическая терапия отсрочена на вплоть до 6 месяцев, 1 года, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

[92] В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в виде одноагентной терапии или монотерапии. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в виде комбинированной терапии. В вариантах осуществления, после введения, можно выполнить оценку субъекта в отношении любой из приведенных ниже оценок.

Оценка иммуногенности

[93] В вариантах осуществления способ, представленный в данном документе, может включать в себя определение иммуногенности в отношении связывающего агента против CD19, такого как инебилизумаб, у субъекта, нуждающегося в этом, после введения. В вариантах осуществления оценка иммуногенности включает в себя определение уровня антител против лекарственного препарата (АПЛП). В вариантах осуществления подходящий анализ для обнаружения АПЛП включает в себя электрохемилюминесцентный (ЭХЛ) анализ, анализ на основе гранул, анализ на основе клеток и их комбинации. В вариантах осуществления АПЛП против инебилизумаба не определяются. В вариантах осуществления уровень АПЛП против инебилизумаба является по большей мере около 1-кратным, 5-кратным, 10-кратным, 15-кратным, 20-кратным, 25-кратным, 30-кратным, 35-

кратным, 40-кратным, 45-кратным или 50-кратным по сравнению с другим, в остальном подобным связывающим агентом против CD19; или по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует введение инебилизумаба.

Оценка фармакодинамики

[94] В вариантах осуществления способ, представленный в данном документе, может включать в себя определение количества сокращения или устранения CD19-положительных клеток связывающим агентом против CD19, таким как инебилизумаб, у субъекта, нуждающегося в этом, после введения. В вариантах осуществления выполнение оценки может происходить на протяжении некоторого периода времени. В вариантах осуществления обнаруживается сокращение CD19-положительных клеток по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует введение инебилизумаба или связывающего агента против CD19. В вариантах осуществления обнаруживается устранение CD19-положительных клеток по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует введение инебилизумаба или связывающего агента против CD19. В вариантах осуществления получают показатели биомаркеров периферических В-клеток и плазматических клеток, такие как абсолютное количество и соответствующий процент, основанный на базовом уровне. В вариантах осуществления сокращение CD19-положительных клеток включает в себя сокращение CD19-положительных клеток в по меньшей мере около или по большей мере около 1 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз, 100 раз, 105 раз, 110 раз, 115 раз, 120 раз, 125 раз, 130 раз, 135 раз, 140 раз, 145 раз, 150 раз или вплоть до около 200 раз по сравнению с другим, в остальном подобным способом, при котором отсутствует указанное введение.

[95] В данном изобретении представлены антитела, такие как инебилизумаб, которые эффективно сокращают или истощают популяцию В-клеток у человека. Поскольку инебилизумаб связывается с клетками CD19⁺ и истощает их популяцию, сокращение или устранение можно использовать в качестве меры лечебного эффекта. В вариантах осуществления эффективность лечения инебилизумабом или связывающим агентом против CD19 в отношении количества периферических В-клеток можно оценить с течением времени с помощью подходящего иммуноанализа. Подходящие иммуноанализы включают в себя проточную цитометрию, гистологию, иммуногистохимию, анализ крови, микроскопию, ПЦР, твердофазный ИФА и их комбинации. В вариантах осуществления иммуноанализ включает в себя получение образца крови у субъекта, нуждающегося в этом, и выполнение клеточного окрашивания клеток в отношении CD19. Инебилизумаб также можно использовать в способе лечения субъекта, нуждающегося в этом, при котором инебилизумаб вводят в дозе, которая: (i) истощает по меньшей мере 90% популяции циркулирующих CD20⁺ В-клеток на по меньшей мере шесть месяцев и (ii) не увеличивает риск инфекций у субъекта. Доза, которая истощает по меньшей мере 90% популяции циркулирующих CD20⁺ В-клеток на по меньшей мере шесть месяцев, может также истощать популяции CD20⁻ плазмбластов и плазматических клеток периферической

крови. Доза, которая истощает по меньшей мере 90% популяции циркулирующих CD20+ В-клеток, может истощать популяцию циркулирующих CD20+ В-клеток на больше чем шесть месяцев. Она может истощать по меньшей мере 90% популяции циркулирующих CD20+ В-клеток на по меньшей мере 9 месяцев или на по меньшей мере 1 год.

[96] Способы измерения истощения популяции В-клеток, которые можно применять в связи с композициями и способами согласно данному изобретению, хорошо известны в данной области техники и включают в себя, но не ограничиваются ими, нижеследующие варианты осуществления. В вариантах осуществления истощение популяции циркулирующих В-клеток можно измерять с помощью проточной цитометрии с использованием реагента, отличного от антитела против CD19, которое связывается с В-клетками, чтобы определить количество В-клеток. В вариантах осуществления уровни В-клеток в крови можно мониторировать с помощью стандартного анализа сыворотки крови. В вариантах осуществления истощение популяции В-клеток измеряют косвенно путем определения количества антитела, о котором известно, что оно вырабатывается В-клетками. Затем уровень данного антитела мониторировать для определения истощения популяции и/или функционального истощения В-клеток. В вариантах осуществления истощение популяции В-клеток можно измерять с помощью иммунохимического окрашивания для идентификации В-клеток. В вариантах осуществления В-клетки или содержащие В-клетки ткани или сыворотку крови, извлеченные у пациента, можно помещать на предметные стекла для микроскопии, помечать и исследовать на предмет присутствия или отсутствия. В связанных вариантах осуществления проводят сравнение между В-клетками, выделенными до терапии и после терапии, чтобы определить различия в присутствии В-клеток.

[97] Инебилизумаб можно использовать в способе лечения пациента, нуждающегося в лечении IgG4-A3, при котором инебилизумаб вводят в дозе, которая истощает по меньшей мере около 20% популяции циркулирующих CD20+ В-клеток на по меньшей мере 6 месяцев. В вариантах осуществления инебилизумаб может обеспечить истощение популяции В-клеток на по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95% или около 100%. В вариантах осуществления инебилизумаб вводят в дозе, которая истощает по меньшей мере около 90% популяции циркулирующих CD20+ В-клеток на по меньшей мере 6 месяцев. В вариантах осуществления инебилизумаб может истощать субпопуляции В-клеток у субъекта-человека. В вариантах осуществления инебилизумаб может истощать субпопуляции циркулирующих В-клеток, В-клеток крови, В-клеток селезенки, В-клеток маргинальной зоны, фолликулярных В-клеток, В-клеток брюшины и/или В-клеток костного мозга. CD19 присутствует на поверхности В-клеток на всех стадиях развития. Следовательно, инебилизумаб может истощать популяции В-клеток на всех стадиях развития. В вариантах осуществления инебилизумаб может обеспечить истощение популяций В-клеток-предшественниц, ранних про-В-клеток, поздних про-В-

клеток, крупных пре-В-клеток, малых пре-В-клеток, незрелых В-клеток, зрелых В-клеток, стимулированных антигеном В-клеток и/или плазматических клеток.

[98] Сокращение или устранение В-клеток может сохраняться на протяжении длительных периодов времени. В вариантах осуществления истощение популяции В-клеток может сохраняться на протяжении по меньшей мере 1 суток, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 8 суток, по меньшей мере 9 суток, по меньшей мере 10 суток, по меньшей мере 15 суток, по меньшей мере 20 суток, по меньшей мере 25 суток или по меньшей мере 30 суток. В вариантах осуществления истощение популяции В-клеток инебилизумабом может сохраняться на протяжении по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель или по меньшей мере 10 недель. В вариантах осуществления истощение популяции В-клеток может сохраняться на протяжении по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев.

[99] В вариантах осуществления инебилизумаб ингибирует стимулированную В-клеточную пролиферацию *in vitro*. В вариантах осуществления инебилизумаб ингибирует В-клеточную пролиферацию *in vitro*, индуцированную стимуляцией антителом против IgM/СрG или антителом против IgM/CD40. В вариантах осуществления инебилизумаб ингибирует стимулированную В-клеточную пролиферацию на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50% или по меньшей мере около 75%.

Оценка фармакокинетики

[100] В вариантах осуществления способ, представленный в данном документе, может включать в себя определение концентрации связывающего агента против CD19, такого как инебилизумаб, у субъекта, нуждающегося в этом, после введения. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки крови. Инебилизумаб разлагается протеолитическими ферментами, широко распространенными в организме. В вариантах осуществления расчетный системный клиренс (СК, англ. «CL») инебилизумаба по пути выведения первого порядка может составлять около 0,19 л/сутки. В вариантах осуществления подходящий анализ для измерения фармакокинетики включает себя электрохемилюминесцентный (ЭХЛ) анализ, анализ на основе гранул, анализ на основе клеток и их комбинации. В вариантах осуществления образец включает в себя сыворотку крови, и сыворотку крови анализируют в отношении концентрации инебилизумаба в сыворотке крови путем измерения: максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC),

СК и конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$).

Дополнительные оценки

[101] Субъекты, которым вводили любую из композиций, представленных в данном документе, могут пройти обследование для определения оценки после введения. В вариантах осуществления оценка может определить влияние инебилизумаба на показатели активности заболевания. Например, субъект может пройти обследование для определения оценки функционирования субъекта, измеряемой на основании изменений от базового уровня до окончания лечения, с использованием опросников SF-36v2, FACIT по показателю усталости (опросник «FACIT-fatigue»), общей оценки пациентом активности заболевания или их комбинаций. В вариантах осуществления можно также вычислять частоту обострений в пересчете на год.

[102] В вариантах осуществления дополнительная оценка исследует использование ресурсов здравоохранения на субъекта с IgG4-A3. Подходящие показатели включают в себя определение числа госпитализаций в стационар, суток госпитализации, суток в отделении интенсивной терапии, посещений отделения неотложной помощи, посещений врача, не связанных с исследованием, посещений сотрудником здравоохранения на дому (врачом или медсестрой), процедур визуализации, связанных с заболеванием, и процедур/операций, связанных с заболеванием (стентирование, другое).

[103] В вариантах осуществления дополнительная оценка определяет влияние введения инебилизумаба на циркулирующие иммуноглобулины. Например, субъект может пройти обследование для определения изменения от базового уровня уровней иммуноглобулинов (IgG, подклассы IgG, включительно с IgG4, IgM, IgA, IgE, и общие иммуноглобулины).

[104] В вариантах осуществления дополнительная оценка исследует влияние инебилизумаба на компоненты комплемента и/или на показатель повышенного фиброза печени (ПФП, англ. «ELF») путем оценки изменений от базового уровня сывороточных уровней компонентов комплемента C3 и C4, и показателя ПФП. Оценка ПФП представляет собой набор маркеров - молекул внеклеточного матрикса (ВКМ), состоящий из тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (P3NP) и гиалуроновой кислоты (HA), демонстрирующих хорошую корреляцию со стадиями фиброза при хроническом заболевании печени.

[105] В вариантах осуществления дополнительная оценка исследует влияние инебилизумаба на другие показатели, связанные с заболеванием, включающие в себя другие популяции иммунокомпетентных клеток, биомаркеры и экспрессию генов у субъектов, имеющих IgG4-A3.

[106] В вариантах осуществления дополнительная оценка исследует взаимосвязь, если таковая имеется, между генетическими вариациями, активностью заболевания и эффективностью на основании изменения от базового уровня (a) профилей экспрессии генов в крови; (b) экспрессии биомаркеров в сыворотке крови (например, цитокинов/хемокинов, связанных с воспалением); или (c) (a) и (b).

[107] В вариантах осуществления дополнительная оценка включает в себя определение показателя ответа на лечение (ПОЛ) IgG4-A3 (англ. «IgG4-RD Responder Index (RI)»). ПОЛ можно использовать в качестве инструмента оценки активности заболевания и повреждений. ПОЛ оценивает активность заболевания и повреждения в 25 категориях, включая в себя более высокие взвешенные значения для проявлений заболевания, которые требуют срочного лечения или которые ухудшаются, несмотря на лечение; см. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (11): 1671-78; указанная работа включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В вариантах осуществления ПОЛ оценивает активность заболеваний в любом очаге заболевания, выбранном из группы, состоящей из: мозговых оболочек, поражения глазницы, околоушной железы, другой слюнной железы, поражения полости носа, другого поражения ЛОР-органа, легкого, аорты/крупного кровеносного сосуда, забрюшинного фиброза, склерозирующего мезентерита, печени, почки, конституциональных симптомов (потеря массы, лихорадка, усталость вследствие IgG4-A3), гипопфиза, слезной железы, подчелюстной железы, мастоидита/заболевания среднего уха, синусита, щитовидной железы, лимфатического узла, сердца/перикарда, склерозирующего медиастинита, поджелудочной железы, желчного протока, кожи, прочего и любых их комбинаций. В вариантах осуществления активность заболевания в каждом из вышеупомянутых очагов оценивается по шкале от 0 до 4, где 0=не затронуто или разрешено; 1=улучшение, но с устойчивостью; 2=новая или рецидивирующая (без лечения) или неизменная; и 3=ухудшение или новая (несмотря на лечение). В вариантах осуществления полная ремиссия определяется как оценка показателя ответа на лечение IgG4-A3, составляющая 0 на 52-й неделе после лечения, отсутствие обострения и отсутствие лечения обострения или контроля заболевания, за исключением введения снижающихся доз глюкокортикоида, если это необходимо. В вариантах осуществления субъект, которому вводили любую из композиций, представленных в данном документе, имеет показатель ответа на лечение, составляющий 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 или 75. В вариантах осуществления субъект, которому вводили любую из композиций, представленных в данном документе, имеет показатель ответа на лечение, измеренный в момент времени после введения, составляющий: 0 суток, 5 суток, 10 суток, 15 суток, 20 суток, 25 суток, 30 суток, 35 суток, 40 суток, 45 суток, 50 суток, 55 суток, 60 суток, 65 суток, 70 суток, 75 суток, 80 суток, 85 суток, 90 суток, 95 суток, 100 суток, 105 суток, 110 суток, 115 суток, 120 суток, 125 суток, 130 суток, 135 суток, 140 суток, 145 суток, 150 суток, 155 суток, 160 суток, 165 суток, 170 суток, 175 суток, 180 суток, 185 суток, 190 суток, 195 суток, 200 суток, 205 суток, 210 суток, 215 суток, 220 суток, 225 суток, 230 суток, 235 суток, 240 суток, 245 суток, 250 суток, 255 суток, 260 суток, 265 суток, 270 суток, 275 суток, 280 суток, 285 суток, 290 суток, 295 суток, 300 суток, 305 суток, 310

суток, 315 суток, 320 суток, 325 суток, 330 суток, 335 суток, 340 суток, 345 суток, 350 суток, 355 суток, 360 суток или 365 суток. В вариантах осуществления ПОЛ составляет 0 через 10 суток, 30 суток, 50 суток, 100 суток, 150 суток, 200 суток, 250 суток, 300 суток или 375 суток после введения. В вариантах осуществления ПОЛ составляет 0-10, 5-20, 10-30, 15-40, 20-50 или 25-60 через 10 суток, 30 суток, 50 суток, 100 суток, 150 суток, 200 суток, 250 суток, 300 суток или 375 суток после введения. В вариантах осуществления ПОЛ составляет 0-10, 5-20, 10-30, 15-40, 20-50 или 25-60 через 10-50 суток, 20-100 суток, 30-150 суток, 40-200 суток, 50-100 суток, 50-200 суток, 100-200 суток, 150-250 суток, 200-300 суток или 300-375 суток после введения. В вариантах осуществления ПОЛ может быть снижен на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% после введения. В вариантах осуществления ПОЛ может быть снижен на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% к суткам 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370 или к суткам 375 после введения.

[108] Любая из вышеуказанных дополнительных оценок может определить, что введение инебилизумаба или связывающего агента против CD19, представленного в данном документе, не приводит к изменению оцениваемого показателя (например, такого как любой из показателей, описанных в данном документе) по сравнению с базовым уровнем у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления введение инебилизумаба или связывающего агента против CD19, представленного в данном документе, приводит к повышению оцениваемого показателя у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с базовым уровнем данного показателя. В вариантах осуществления введение инебилизумаба или связывающего агента против CD19, представленного в данном документе, приводит к снижению оцениваемого показателя у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с базовым уровнем данного показателя. Подходящими показателями являются те, которые описаны в данном документе, которые включают в себя, но не ограничиваются ими: иммуногенность, фармакокинетику, фармакодинамику, активность заболевания, функциональность субъекта, уровни иммуноглобулина, показатель ПФП, компоненты комплемента, генетические вариации, показатели, связанные с заболеванием, и их комбинации.

Фармацевтическая композиция

[109] В вариантах осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя инебилизумаб. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция является частью терапевтической схемы, которая включает в себя инебилизумаб и один или большее число дополнительных терапевтических агентов, представленных в данном документе.

[110] Многие лекарственные препараты можно принимать перорально в виде жидкостей, капсул, таблеток или жевательных таблеток. Поскольку пероральный способ является наиболее удобным и, как правило, наиболее безопасным и наименее дорогостоящим, он используется чаще всего. Однако у него есть ограничения из-за способа, которым лекарственный препарат, как правило, проходит через пищеварительный тракт. Для лекарственных препаратов, принимаемых перорально, всасывание может начаться во рту и желудке. Однако большинство лекарственных препаратов, как правило, всасываются из тонкого кишечника. Лекарственный препарат проходит через стенку кишечника и попадает в печень, прежде чем транспортироваться через кровоток к своему целевому сайту. Стенка кишечника и печень химически изменяют (метаболизируют) многие лекарственные препараты, уменьшая количество препарата, попадающего в кровоток. Следовательно, эти лекарственные препараты часто назначаются в меньших дозах при внутривенном введении для достижения того же эффекта.

[111] При подкожном пути введения иглу вводят в жировую ткань непосредственно под кожей. После введения лекарственного препарата он перемещается в мелкие кровеносные сосуды (капилляры) и разносится кровотоком. В качестве альтернативы, лекарственный препарат попадает в кровоток через лимфатические сосуды. Внутримышечный путь введения является более предпочтительным, чем подкожный, когда требуются большие объемы лекарственного препарата. Поскольку мышцы расположены под кожей и жировыми тканями, используют более длинную иглу. Лекарственные препараты, как правило, вводят в мышцу плеча, бедра или ягодицы. То, насколько быстро лекарственный препарат всасывается в кровоток, частично зависит от кровоснабжения мышцы: чем слабее кровоснабжение, тем больше времени требуется для всасывания препарата. При внутривенном пути введения иглу вводят непосредственно в вену. Раствор, содержащий лекарственный препарат, можно вводить в виде одной дозы или путем непрерывной инфузии. При инфузии раствор перемещается под действием силы тяжести (из складного пластикового пакета) или, чаще всего, инфузионным насосом по системе тонких гибких трубок к трубке (катетеру), введенной (-му) в вену, как правило, в предплечье.

[112] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят путем инфузии. Инфузия может происходить на протяжении некоторого периода времени. Например, инфузия может представлять собой введение фармацевтического агента на протяжении периода времени, составляющего от около 5 минут до около 10 часов. Инфузия может происходить на протяжении периода времени, составляющего около 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 часа, 1,5 часов, 2 часов, 2,5 часов, 3 часов, 3,5 часов, 4 часов, 4,5 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов или вплоть до около 10 часов. В вариантах осуществления внутривенное введение используют для быстрой и хорошо контролируемой доставки точной дозы по всему организму. Его также используют для раздражающих растворов, которые могут вызвать боль и повредить ткани при подкожном или внутримышечном введении. При

внутривенном введении лекарственный препарат немедленно поступает в кровоток и, как правило, начинает действовать быстрее, чем при введении любым другим путем. Следовательно, практикующие медицинские сотрудники внимательно мониторируют субъектов, которые получают внутривенную инъекцию, на предмет признаков того, что лекарственный препарат действует или вызывает нежелательные побочные эффекты. Кроме того, действие лекарственного препарата, вводимого таким путем, как правило, длится более короткое время. Поэтому некоторые лекарственные препараты необходимо вводить путем непрерывной инфузии, чтобы сохранить их действие постоянным. В вариантах осуществления могут возникать инфузионные реакции, которые включают в себя головную боль, тошноту, сонливость, одышку, лихорадку, миалгию, сыпь или другие симптомы. Потенциальные риски, связанные с введением инебилизумаба, представляют собой инфекцию, покраснение, припухлость, боль и уплотнение в месте введения. Перед каждой внутривенной инфузией субъекты могут получать профилактику внутривенным введением метилпреднизолона, перорального дифенгидрамина и перорального ацетаминофена или эквивалента (-ов) для снижения риска или тяжести потенциальных реакций.

[113] В вариантах осуществления фармацевтический агент вводят интратекально. При интратекальном введении иглу вводят между двумя позвонками в нижней части позвоночника и в пространство вокруг спинного мозга. Затем лекарственный препарат вводят в спинномозговой канал. Для обезболивания места инъекции часто используют небольшое количество местного анестетика. Данный путь используют, когда лекарственный препарат необходим для оказания быстрого или местного воздействия на головной мозг, спинной мозг или покрывающие их слои ткани (мозговые оболочки) - например, для лечения инфекций данных структур.

[114] Лекарственные препараты, вводимые ингаляционным путем через рот, могут быть распылены на капли меньшего размера, чем те, которые вводятся назальным путем, так что лекарственные препараты могут проходить через дыхательное горло (трахею) и попадать в легкие. Насколько глубоко они проникают в легкие, зависит от размера капель. Капли меньшего размера проникают глубже, что увеличивает количество всасываемого препарата. Попадая в легкие, они всасываются в кровоток. Лекарственные препараты, наносимые на кожу, как правило, применяют для местного воздействия и, следовательно, чаще всего применяются для лечения поверхностных кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема, кожные инфекции (вирусные, бактериальные и грибковые), зуд и сухость кожи. Лекарственный препарат смешивают с неактивными веществами. В зависимости от консистенции неактивных веществ состав может представлять собой мазь, крем, лосьон, раствор, порошок или гель.

[115] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить либо отдельно, либо вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, любыми путями, и такое введение можно выполнять в виде как однократных, так и многократных доз. Более конкретно, фармацевтическую композицию можно

комбинировать с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, пастилок, драже, леденцов, порошков, спреев, водных суспензий, растворов для инъекций, эликсиров, сиропов и тому подобного. Такие носители включают в себя твердые разбавители или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители и т. д. Кроме того, фармацевтические составы могут быть соответствующим образом подслащены и/или ароматизированы с помощью различных агентов того типа, который обычно используется для таких целей. Иллюстративные носители и эксципиенты могут включать в себя декстрозу, натрия хлорид (NaCl), сахарозу, лактозу, целлюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, ПЭГ, ПВП, гистидин/гистидина гидрохлорид, трегалозы дигидрат, полисорбат 80 и любую их комбинацию. В вариантах осуществления эксципиент включает в себя: гистидин/гистидина гидрохлорид, NaCl, трегалозы дигидрат и полисорбат 80.

[116] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей. Однако упоминание любой ссылки, статьи, публикации, патента, патентной публикации и патентной заявки, цитируемых в данном документе, не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют верный предшествующий уровень техники или образуют часть общедоступных знаний в любой стране мира, или что они раскрывают существенный признак.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: рандомизированное, дважды заслепленное, многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности инебилизумаба при IgG4-ассоциированном заболевании, фаза 3

[117] Данное исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, дважды заслепленное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных когортах для оценки эффективности и безопасности инебилизумаба в профилактике обострения заболевания у взрослых субъектов, имеющих активное IgG4-A3, которые подвержены высокому риску обострения. На фиг. 1 представлен общий план данного исследования.

Популяция

[118] Взрослые, достигшие возраста согласия в соответствующем регионе (например, ≥ 18 лет в США или ≥ 20 лет в Японии), имеющие недавно активное IgG4-A3 (впервые выявленное или обострение), которое требует нового или продолжающегося лечения, подверженные высокому риску обострения в будущем (о чем свидетельствует полиорганное поражение) и соответствующие классификационным критериям IgG4-A3 Американской коллегии ревматологии/Европейской лиги против ревматизма (ACR/EULAR) от 2019 года.

[119] Критерии включения охватывают собой следующее.

Для включения в данное исследование каждый субъект должен соответствовать всем нижеследующим критериям:

1. Взрослые мужчины или женщины, достигшие возраста согласия в соответствующем регионе на момент получения информированного согласия.

2. Письменное информированное согласие и любое разрешение, требуемое на местном уровне (например, Закон о переносимости и подотчетности медицинского страхования в Соединенных Штатах [США], Директива Европейского союза [ЕС] о конфиденциальности данных в ЕС), полученные от субъекта до выполнения любых процедур, связанных с протоколом, включительно со скрининговыми оценками.

3. Клинический диагноз IgG4-A3.

4. Соответствие классификационным критериям ACR/EULAR от 2019 года, определенным Комитетом по пригодности к участию. В частности, субъекты должны соответствовать классификационным критериям вхождения (включающим в себя вовлечение одного из следующих органов: поджелудочной железы, желчных протоков/желчного тракта, глазниц, легких, почек, слезных желез, крупных слюнных желез, забрюшинного пространства, аорты, пахименингеальных оболочек или щитовидной железы [тиреоидит Риделя]), должны не соответствовать любому из классификационных критериев исключения и должны набрать по меньшей мере 20 баллов по классификационным критериям включения.

5. Имеют (или недавно имели) обострение IgG4-A3, которое требует начала или продолжения лечения с помощью ГКК, на момент получения информированного согласия. Данный критерий может быть соблюден двумя способами:

пребывание на ГКК-терапии от недавнего обострения IgG4-A3, получив максимум 4 недели лечения до получения информированного согласия, при дозе не больше чем 60 мг/сутки преднизолона или эквивалента и при дозе 20 мг/сутки преднизона или эквивалента в сутки, предшествующие рандомизации, или

имеют активное заболевание, которое в настоящее время не лечится, на момент получения информированного согласия, с планируемым началом лечения от обострения с помощью ГКК в максимальной дозе 60 мг/сутки преднизона (или эквивалента) и с планом лечения в дозе 20 мг/сутки преднизона (или эквивалента) в сутки, предшествующие рандомизации, в течение общей продолжительности лечения с помощью ГКК во время скрининга, составляющей по меньшей мере 3 недели на момент рандомизации.

Данная ГКК-терапия может быть либо вновь начатой, либо увеличенной с поддерживающей дозы, составляющей ≤ 10 мг/сутки преднизона или эквивалента.

Субъекты, у которых не удалось снизить дозу преднизона или эквивалента до 20 мг/сутки ко второму визиту, не могут быть рандомизированы. Общая продолжительность лечения с помощью ГКК должна составлять по меньшей мере 3 недели и не превышать 8 недель до рандомизации.

6. IgG4-A3, поражающее по меньшей мере 2 органа/участка в любое время в ходе IgG4-A3, с документальным подтверждением. Один орган должен соответствовать требованиям классификационных критериев ACR/EULAR (включение 4); второй орган определяется исследователем.

7. Желают и способны соблюдать протокол, пройти оценку в ходе исследования и завершить период исследования.

8. Нестерилизованные субъекты мужского пола, ведущие активную половую жизнь с женщиной-партнером, способной к деторождению, должны использовать презерватив со спермицидом с 1-х суток и до конца исследования, и должны согласиться продолжать принимать такие меры предосторожности в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы ИП.

Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат анализа сыворотки крови на беременность при скрининге. Женщины с детородным потенциалом, ведущие активную половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны использовать высокоэффективный способ контрацепции с момента подписания информированного согласия и должны согласиться продолжать принимать такие меры предосторожности до окончания периода последующего наблюдения в рамках данного исследования и на протяжении по меньшей мере 180 суток после последней дозы ИП; прекращение контрацепции после этого момента следует обсудить с ответственным врачом. Периодическое воздержание, ритмический способ и способ прерывания не являются приемлемыми способами контрацепции. Будет дана рекомендация о том, что женщинам (с детородным потенциалом), являющимся партнерами мужчин - участников исследования, следует использовать высокоэффективный способ контрацепции, отличный от барьерного способа.

Женщины с детородным потенциалом определяются как те, кто не стерилизованы хирургическим путем (т. е. хирургическая стерилизация включает в себя двустороннюю перевязку маточных труб, двустороннюю овариэктомию или гистерэктомию) или те, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев без менструаций без альтернативной медицинской причины и фолликулостимулирующий гормон в пределах установленного постменопаузального диапазона, определенный клинической лабораторией).

Критерии исключения

[120] Любое из следующего исключает субъекта из участия в данном исследовании:

1. Тяжелое сердечно-сосудистое, респираторное, эндокринное, желудочно-кишечное, гематологическое, неврологическое, психиатрическое или системное нарушение, или любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, подвергло бы пациента неприемлемому риску осложнений, помешало бы оценке ИП или затруднило бы интерпретацию безопасности пациента или результатов исследования.

2. Трансплантация солидных органов или клеток в анамнезе.

3. Известное иммунодефицитное нарушение.

4. Активное злокачественное новообразование или злокачественные новообразования в анамнезе, которые были активны в течение последних 10 лет, за исключением следующих случаев:

карцинома шейки матки *in situ* после явно излечивающей терапии > 12 месяцев до

скрининга,

базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи после явно излечивающей терапии,

рак предстательной железы, леченный радикальной простатэктомией или лучевой терапией с излечивающей целью за > 3 года до скрининга и без известных рецидивов или текущего лечения, или

рак щитовидной железы, по поводу которого была проведена операция, и без признаков активного заболевания.

5. Получение любой биологической терапии, истощающей популяцию В-клеток (например, ритуксимаба, окрелизумаба, обинутузумаба, офатумумаба, инебилизумаба) в течение 6 месяцев до скрининга. Получение такого агента, истощающего популяцию В-клеток, в период за 6-12 месяцев до скрининга.

6. Получение не истощающей популяцию терапии, нацеленной на В-клетки (например, белимумаба), абатацепта или другого биологического иммуномодулирующего агента в течение 6 месяцев до скрининга.

7. Получение небиологического АПМЗ или иммунодепрессанта, отличного от ГКК (например, азатиоприна, микофенолата мофетила, метотрексата, других), в течение 4 недель до скрининга.

8. Получение любого исследуемого препарата за < 12 недель или за < 5 периодов полураспада препарата (в зависимости от того, что больше) до скрининга.

9. Невозможность ГКК-терапии постепенно снижающимися дозами в течение 8 недель после рандомизации (кроме преднизолона или эквивалента в дозе $\leq 2,5$ мг/сутки для лечения недостаточности надпочечников или непереносимости терапии стероидными препаратами в постепенно снижающихся дозах), по мнению исследователя.

10. Получение живой вакцины или живого терапевтического инфекционного агента в течение 2 недель до скрининга.

11. Беременность, период лактации или планирование беременности в течение 6 месяцев после последней дозы ИП.

12. Положительный результат анализа на гепатит В или ВИЧ-инфекцию, или предшествующее лечение от них. Положительным результатом анализа на гепатит В является обнаружение либо (1) поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg); либо (2) антитела к коровому антигену вируса гепатита В (анти-HBc); и только в Японии (3) антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAb).

13. Наличие в анамнезе нелеченной инфекции гепатита С или положительного теста на антитела против вируса гепатита С (HCV), за исключением случаев, когда считается, что пациент вылечился после противовирусной терапии и вирусная нагрузка HCV ниже предела обнаружения через по меньшей мере 24 недели после завершения лечения, как определено в исследовательском центре или в центральной лаборатории.

14. Признаки активного туберкулеза (ТБ) или высокого риска развития ТБ, что основано на:

активном ТБ в анамнезе или нелеченном/не полностью вылеченном латентном ТБ в анамнезе. Пациенты с активным или латентным ТБ в анамнезе, у которых есть документальное подтверждение завершения лечения в соответствии с местными рекомендациями, могут быть зачислены.

Наличие в анамнезе недавнего ($3 \leq 12$ недель до скрининга) тесного контакта с субъектом, имеющим активный ТБ (тесный контакт определяется как ≥ 4 часов в неделю ИЛИ проживание в том же домохозяйстве ИЛИ в доме, где субъект, имеющий активный ТБ, является частым гостем).

Признаки или симптомы, которые могут свидетельствовать об активном ТБ, по данным анамнеза или физического осмотра.

Положительный, неопределенный или недействительный результат анализа, основанного на высвобождении гамма-интерферона, при скрининге, если ранее не лечился от туберкулеза. Пациенты с неопределенным результатом анализа могут повторить данный анализ один раз, но если повторный анализ также неопределенный, то пациент исключается.

Результат рентгенографии грудной клетки, компьютерной томографии грудной клетки (КТ) или МРТ, который предполагает возможный диагноз ТБ или предполагают, что следует рассмотреть возможность обследования на ТБ; все пациенты должны пройти визуализацию легких с приемлемыми показателями в течение 6 месяцев до подписания согласия или во время скрининга.

15. Наличие в анамнезе > 1 эпизода опоясывающего герпеса (любой степени тяжести) и/или любой другой определенной или вероятной оппортунистической инфекции за 12 месяцев до скрининга для получения подробной информации об оппортунистических инфекциях, требующих исключения).

16. Наличие в анамнезе известной аллергии или реакции на любой компонент состава инебилизумаба или наличие в анамнезе анафилактической реакции на любую терапию гамма-глобулином человека.

17. Аллергия или непереносимость вида воздействия, предусмотренного протоколом, включительно с медицинскими препаратами для профилактики инфузионных реакций (жаропонижающие агенты, такие как парацетамол/ацетаминофен или его эквивалент, дифенгидрамин или его эквивалент и метилпреднизолон или его эквивалент).

18. Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² по уравнению из исследования «Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)».

19. Результат анализа крови при скрининге, соответствующий любому из следующих критериев:

Гемоглобин $< 7,5$ г/дл

Нейтрофилы $< 1200/\text{мм}^3$

Тромбоциты $< 110 \times 10^9/\text{л}$

Количество эозинофилов $> 3000/\text{мм}^3$

Протромбиновое время $> 1,2$ x верхняя граница нормы (ВГН); однако не

исключаются пациенты, получающие антикоагулянты из-за фибрилляции предсердий и имеющие уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≤ 2 x ВГН.

Общий уровень иммуноглобулинов < 600 мг/дл

CD19+ В-клетки при скрининге < 40 клеток/мкл; в случае исключающего значения - можно повторить

20. Субъекты, имеющие следующие отклоняющиеся от нормы результаты анализа функции печени, при отсутствии гепатобилиарной активности IgG4-A3:

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) $> 2 \times$ ВГН

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $> 2 \times$ ВГН

Общий билирубин (ОБ) $> 2 \times$ ВГН, за исключением случаев, когда АСТ, АЛТ и гемоглобин находятся в пределах нормы центральной лабораторной и у пациента в анамнезе известен синдром Жильбера

или

Субъекты, имеющие следующие отклоняющиеся от нормы результаты анализа функции печени, при наличии гепатобилиарной активности IgG4-A3:

АСТ $> 10 \times$ ВГН

АСТ $> 10 \times$ ВГН

ОБ $> 5 \times$ ВГН

Скрининговые анализы функции печени можно повторить перед рандомизацией, чтобы дать время отклоняющимся от нормы значениям, обусловленным гепатобилиарной активностью IgG4-A3, ответить на лечение с помощью ГКК.

21. Известный положительный результат анализа на антитела против цитоплазмы нейтрофилов (АПЦН, англ. «ANCA»), нацеленные против протеиназы 3 или миелопероксидазы, на основании медицинской документации пациента.

22. Наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем или наркотиками, которое, по мнению исследователя, может повлиять на безопасность пациента или комплаентность с графиком визитов, а также повлиять на оценки безопасности или другие оценки исследования.

23. Активная, клинически значимая инфекция на момент рандомизации (введение ИП может быть отложено до выздоровления, если в рамках скринингового окна, в противном случае субъект может пройти повторный скрининг).

24. Участие в любом клиническом испытании, включающем в себя использование любого фармакологического вмешательства.

[121] В течение периода скрининга (вплоть до 28 суток) все субъекты должны пройти не меньше чем 3 недели лечения с помощью ГКК от их недавнего обострения. Точная доза ГКК и график постепенного снижения доз до рандомизации будут определены квалифицированным специалистом, но субъекты должны получать преднизон или его эквивалент в дозе, составляющей 20 мг/сутки, в сутки, предшествующие рандомизации. Данное лечение с помощью ГКК может быть либо вновь начатым, либо увеличенным с

предшествующей поддерживающей дозы, составляющей ≤ 10 мг/сутки преднизона или эквивалента. Лечение с помощью ГКК от недавнего обострения не должно превышать 60 мг/сутки преднизолона или эквивалента в любой момент времени. Пациенты, получающие ГКК для лечения недавнего обострения на момент получения согласия, не имеют права на участие, если продолжительность такого лечения превысила 4 недели.

Показатели базового уровня

[122] При определении базового уровня будет выполнен полный физический осмотр (за исключением ректального и гинекологического), включающий в себя определение показателей жизнедеятельности, роста и массы.

[123] Кровь будет взята для: анализов на уровни IgG4, антитела против цитоплазмы нейтрофилов (АПЦН); анализов на гепатит В: HBsAg, анти-HBc, и только в Японии - на HBsAb; анализа на антитела против гепатита С (HCV-нагрузка у пациентов через по меньшей мере 24 недели после излечения от HCV); анализов на ВИЧ: антитела против ВИЧ-1, антитела против ВИЧ-2; анализов на ТБ (например, анализ «QuantiFERON®-TB Gold Test»); и сыворотка крови будет заморожена для возможного анализа на антитела против JCV в случае подозрения на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ).

[124] Будет выполнена визуализация для определения базового уровня, если не доступны свежие данные визуализации за предшествующие 3 месяца: КТ или МРТ (или эквивалент) грудной клетки, брюшной полости и таза; и, если у субъекта есть заболевание головы или шеи, - МРТ (или эквивалент) пораженной области.

Подготовительная схема

[125] Премедикация кортикостероидами (например, метилпреднизолон, 100 мг в/в, или эквивалент), антигистаминным агентом (например, дифенгидрамин, 25-50 мг перорально, или эквивалент) и жаропонижающим агентом (например, ацетаминофен, 500-650 мг перорально, или эквивалент) будет проводиться примерно за 30-60 минут до каждой инфузии.

Введение глюкокортикоида в постепенно снижающихся дозах

[126] Все субъекты будут ежедневно получать пероральный преднизон (или эквивалент) с суток 1 по неделю 8 в соответствии со схемой введения в постепенно снижающихся дозах, **таблица 2**.

Таблица 2: схема введения глюкокортикоида в постепенно снижающихся дозах

Неделя	Пероральная доза преднизона (или эквивалента)
Недели 1-2	20 мг/сутки
Недели 3-4	15 мг/сутки
Недели 5-6	10 мг/сутки
Недели 7-8	5 мг/сутки

Воздействие

[127] Группа инебилизумаба: субъекты будут получать инфузию инебилизумаба, 300 мг в/в, в сутки 1, в сутки 15 и в неделю 26. Группа плацебо: субъекты будут получать инфузию плацебо в сутки 1, в сутки 15 и в неделю 26, в соответствии со схемой введения доз, представленной в **таблице 3**.

Таблица 3: краткое описание препарата и схема введения доз

Препарат	Концентрация и состав	Путь Доза	Схема введения доз
Инебилизумаб (100 мг на флакон, номинально)	Инебилизумаб для внутривенного введения поставляется в виде стерильной жидкости в номинальном объеме, составляющем 10 мл, во флаконах 10R. Каждый флакон содержит инебилизумаб, составленный в дозе 10 мг/мл, в 20 мМ гистидина/гистидина гидрохлорида, 70 мМ NaCl, 106 мМ (4% [мас./об.]) трегалозы дигидрата и 0,01% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0	В/в 300 мг	Сутки 1, сутки 15 и неделя 26
Плацебо	Плацебо для внутривенного введения поставляется во флаконах 10R, заполненных 10 мл (номинально) раствора, содержащего 10 мМ гистидина/гистидина гидрохлорида, 75 мМ NaCl, 106 мМ (4% [мас./об.]) трегалозы дигидрата и 0,02% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0	В/в	Сутки 1, сутки 15 и неделя 26

[128] Обе группы: таблетки преднизона (или эквивалента) для перорального приема с суток 1 до конца недели 8 (схема введения в постепенно снижающихся дозах: по 2 недели на каждую из доз, составляющих 20, 15, 10 и 5 мг/сутки преднизона или эквивалента, не заслепленно, из коммерческих источников); см. **фиг. 1**. Обе группы воздействия будут не заслепленно получать метилпреднизолон в дозе 100 мг в/в (или эквивалент), дифенгидрамин в дозе 25-50 мг или эквивалент и парацетамол/ацетаминофен в дозе 500-650 мг или эквивалент за 30-60 минут до каждой внутривенной инфузии для профилактики инфузионных реакций. Обе группы воздействия будут продолжать не заслепленно получать ГКК на протяжении 8-недельной схемы введения в постепенно снижающихся дозах (по 2 недели на каждую из доз, составляющих 20, 15, 10 и 5 мг/сутки преднизона или эквивалента), что означает завершение схемы введения ГКК в постепенно снижающихся дозах после лечения у них недавнего обострения.

[129] В **таблице 4** проиллюстрированы скорости инфузий инебилизумаба и плацебо.

Если не возникает инфузионная реакция, приводящая к прекращению инфузии, вводят все содержимое инфузионного пакета и промывают систему трубок физиологическим раствором объемом, по меньшей мере таким же, как объем системы трубок, чтобы обеспечить полную доставку агента, вводимого со скоростью, не превышающей 333 мл/час. После завершения инфузии за субъектами будут наблюдать на протяжении по меньшей мере одного часа.

Таблица 4: иллюстративная скорость инфузии для в/в-инфузионного пакета объемом 250 мл

Прошло времени (минуты)	Скорость инфузии (мл/час)
0-30	42
31-60	125
61 до завершения инфузии	333

[130] После инфузии мониторируют показатели жизнедеятельности субъектов, получающих лечение. Иллюстративные показатели жизнедеятельности включают в себя температуру тела, кровяное давление, частоту пульса и дыхания. Показатели жизнедеятельности измеряют в течение 60 мин до введения, через 15 (\pm 5) минут после начала инфузии, а затем каждые 30 (\pm 10) минут до завершения инфузии, на момент завершения инфузии и через 60 (\pm 10) минут после введения дозы (повторяют по мере необходимости, до стабилизации), по мере необходимости.

[131] Необязательно, субъекты могут участвовать в периоде последующего наблюдения в течение одного года и получать инебилизумаб. Сбор данных об обострении будет продолжаться в течение этого периода, и будет рассчитана частота обострений. Необязательный период также внесет вклад в базу данных по безопасности инебилизумаба у пациентов с IgG4-A3 за счет увеличения числа пациентов, подвергшихся воздействию (тех, кто первоначально получал плацебо, а затем получал инебилизумаб), а также продолжительности воздействия.

Оценка после лечения

Показатель ответа на лечение IgG4-A3

[132] ПОЛ IgG4-A3 - это валидированный инструмент для продольной оценки активности заболевания IgG4-A3, разработанный и усовершенствованный международной командой экспертов по IgG4-A3 специально для того, чтобы клинические исследователи могли проводить структурированную оценку ответа на лечение (Carruthers et al, 2012; Wallace et al, 2018). ПОЛ оценивает активность заболевания и повреждения в 25 категориях, включая в себя более высокие взвешенные значения для проявлений заболевания, которые требуют срочного лечения или которые ухудшаются, несмотря на лечение. ПОЛ включает в себя оценку активности для каждого органа/очага заболевания, оценку симптоматики заболевания в каждом из этих очагов и поправку оценки относительно необходимости срочного лечения. Концентрация IgG4 в сыворотке крови и наличие специфических для органа повреждений собираются, но не являются частью общего ПОЛ.

Показатели безопасности (биохимия, гематология, коагулограмма)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ФК инебилизумаба ^с	X	X	X	X	X			X	X		X			X
АПЛП	X		X		X			X			X			X
Уровни комплемента (C3, C4)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка ПФП	X							X						X
Уровни IgG4 и IgE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭБСК	X													X
Общий Ig, IgA, IgM, IgG и подклассы IgG	X				X			X			X			X
Цельная кровь для проточной цитометрии В-клеток	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	X
Поисковые биомаркеры (плазма	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	X

Оценка комплаентности касательно ГКК														
		X	X	X										

НЯ=нежелательное явление; АПЛП=антитела против лекарственного препарата; НЯОИ=нежелательное явление, представляющее особый интерес; ЭКГ=электрокардиограмма; ВРП=визит раннего прекращения; ПФП=оценка повышенного фиброза печени; усталость по FASIT=оценка усталости, определенная по Опроснику функциональной оценки терапии хронического заболевания; ГКК=глюкокортикоид; Ig=иммуноглобулин (-ы); ПОЛ IgG4-A3=показатель ответа на лечение IgG4-A3; ИП=исследуемый препарат; ООП=общая оценка пациентом; ФК=фармакокинетика; ИСП=исход, сообщаемый пациентом; СНЯ=серьезное нежелательное явление; SF-36v2=Краткая форма опросника о здоровье субъекта из 36 пунктов (скорый ответ), версия 2; ЭБСК=электрофорез белков сыворотки крови; В=визит.

Примечание: в дни введения ИП все процедуры и забор крови, за исключением ФК после введения дозы, должны выполняться до введения ИП.

a Субъекты должны пройти все оценки ИСП до других процедур.

b Показатели жизнедеятельности

c В дни, предшествующие инфузии ИП, образцы сыворотки крови для ФК инебилизумаба должны быть взяты до введения и через около 15 минут (\pm 5 минут) после завершения инфузии. В дни без введения дозы требуется только 1 образец сыворотки крови для ФК.

d Субъектов, у которых не было по меньшей мере 90 суток последующего наблюдения после приема ими последней дозы инебилизумаба, но которые указали свое намерение отозвать согласие на участие в РКП, следует спросить, готовы ли они пройти ВРП для окончательного контроля показателей безопасности через 90 суток после завершающей дозы инебилизумаба.

e Агент премедикации будет вводиться примерно за 30-60 минут до каждой инфузии ИП.

Таблица 6. Оценки и процедуры незаслепленного периода

Период исследования	Незаслепленный период (НЗП)												
	Номер визита НЗП	НЗП В1	НЗП В2	НЗП В3, В4	НЗП В5	НЗП В6, В7	НЗП В8	НЗП В9, В10	НЗП В11	НЗП В12, В13	НЗП В14	НЗП В15, 17, 19, 21	НЗП В16, 18,

												20	
Неделя (-и) НЗП	0	2	4, 8	12	16, 20	26	30, 34	38	42, 46	52	61, 87, 113, 139	78, 104, 130	156
Окно	1-38 суток после последне го визита РКП	± 2 суто к	Контакт по телефон у ± 10 суток ^b	± 10 суто к	Контакт по телефон у ± 10 суток ^b	± 10 суто к	Контакт по телефон у ± 10 суток ^b	± 10 суто к	Контакт по телефон у ± 10 суток ^b	+ 10 суто к	Контакт по телефон у ± 20 суток ^b	± 20 суто к	± 20 суток
Оценка НЯ/СНЯ/НЯОИ	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие медицинские препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Общая оценка активности заболевания клиницистом	X	X		X		X		X		X		X	X
Показатели жизнедеятельно сти	X ^d	X ^d		X		X ^d		X		X		X	X

Физический осмотр	X									X			X
Физический осмотр на основании симптомов	X	X		X		X		X		X		X	
ПОЛ IgG4-A3	X	X		X		X		X		X		X	X
Анализ мочи на беременность - для женщин, для которых возможна беременность ^e	X	X		X		X		X		X		X	X
Показатели безопасности ^f	X	X		X		X		X		X		X	X
Оценка ПФП	X					X				X		X	X
Анализ мочи ^g	X	X		X		X		X		X		X	X
АПЛП	X	X		X		X		X		X		X	X
IgG4 и IgE	X	X		X		X		X		X		X	X
Общие иммуноглобули ны, IgA, IgM,	X					X				X		X	X

IgG и подклассы IgG													
Панель проточной цитометрии В- клеток	X			X		X		X		X		X	X
Сбор крови в пробирку RNA PAXgene (для экспрессии генов; в Китае не выполняется)	X			X		X		X		X		X	X
Оценка пригодности к участию в НЗП	X												
Введение ИП¹	X	X				X						X	

НЯ=нежелательное явление; АПЛП=антитела против лекарственного препарата; НЯОИ=нежелательное явление, представляющее особый интерес; ВРП=визит раннего прекращения; ПФП=оценка повышенного фиброза печени; Ig=иммуноглобулин; ПОЛ IgG4-A3=показатель ответа на лечение IgG4-A3; ИП=исследуемый препарат; НЗП=незаслепленный период; РКП=рандомизированный контролируемый период; СНЯ=серьезное нежелательное явление; ЭБСК=электрофорез белков сыворотки крови; В=визит.

Примечание: процедуры и получение образцов крови проводятся до введения ИП в дни, когда вводится ИП.

а У субъектов, получавших иммуносупрессивную терапию, отличную от лечения глюкокортикоидами, должен быть период вымывания препарата из организма, составляющий по меньшей мере 28 суток, до введения дозы 1 инебилизумаба во время НЗП.

б Ежемесячные телефонные звонки в течение нескольких месяцев без личных визитов.

с НЯ и СНЯ, возникающие после завершения РКП, должны быть собраны при визите 1 во время НЗП.

d Получены показатели жизнедеятельности.

e Выполняются в дни введения препарата; следует подтвердить отрицательный статус до введения дозы.

f Лабораторные показатели безопасности включают в себя биохимию, гематологию и коагулограмму; ЭБСК не будет проводиться во время НЗП.

g Микроскопия при отклонении от нормы.

h Агент премедикации будет вводиться примерно за 30-60 минут до каждой инфузии ИП. *Оценка обострения*

[133] Данные, которые необходимо оценить при рассмотрении потенциального обострения, могут включать в себя: симптомы, результаты физического осмотра, лабораторные результаты, результаты визуализации и результаты биопсии. Иллюстративное схематическое изображение, показывающее рабочий процесс оценки обострения, представлено на **фиг. 3**.

Обострение IgG4-A3

[134] В вариантах осуществления обострение IgG4-A3 включает в себя новые или ухудшающиеся признаки и симптомы активности болезни IgG4-A3, которые соответствуют одному или большему числу органоспецифических критериев обострения. В вариантах осуществления могут отсутствовать четкий альтернативный диагноз или противоречивые результаты биопсии. Иллюстративные критерии обострения представлены ниже.

[135] Для каждого потенциального случая обострения исследователь предоставляет: (1) наблюдение, которое привело к началу оценки обострения: сообщаемые пациентом новые/ухудшающиеся симптомы, новые/ухудшающиеся результаты физического осмотра, новые/ухудшающиеся лабораторные данные, случайные данные при визуализации; (2) результаты, относящиеся к конкретному органу: результаты регистрируются отдельно для каждого пораженного органа, даже если критерии обострения для этого органа не соблюдены. Предоставленные данные включают в себя симптомы, результаты физического осмотра, лабораторные данные, результаты визуализации и результаты биопсии.

[136] Лечение обострения включает в себя: глюкокортикоиды, поддерживающую терапию (например, заместительную терапию ферментом поджелудочной железы, секвестрат желчных кислот, искусственную слюну/смазку), иммуносупрессивные агенты, отличные от глюкокортикоидов, и хирургическое вмешательство или другие процедурные вмешательства (например, стентирование).

[137] **Результаты исследования пахименингеальных оболочек, свидетельствующие пахименингеальном обострении:** присутствуют (1) и либо 2a, либо 2b: (1) новый или ухудшающийся симптом, или результат ФО, свидетельствующие о IgG3-A3-ассоциированном пахименингите; (2a) результаты лабораторного анализа СМЖ, свидетельствующие о IgG4-A3-ассоциированном пахименингите; или (2b) результаты визуализации, подтверждающие новое или ухудшающееся поражение менингеальной оболочки. Отсутствие=альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии.

Симптомы: головная боль.

Физический осмотр: паралич ЦНС, неврологические нарушения, соответствующие радикуломиелопатии.

Лабораторное исследование: плеоцитоз в СМЖ и повышенное содержание белка в СМЖ.

Визуализация: увеличение или утолщение менингеальной оболочки.

Биопсия: свидетельствует о пахименингеальном обострении.

[138] **Результаты исследования гипофиза, свидетельствующие об обострении в гипофизе:** присутствует по меньшей мере одно из следующих: либо новая, либо

ухудшающаяся антериорная/постериорная эндокринная дисфункция у субъекта с известным заболеванием гипофиза, либо результаты визуализации, подтверждающие новое или ухудшающееся поражение гипофиза. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: нарушения поля зрения, головная боль, симптомы, соответствующие эндокринной недостаточности передней или задней доли гипофиза.

Физический осмотр: паралич ЦНС, нарушения поля зрения.

Лабораторное исследование: эндокринная дисфункция гипофиза.

Визуализация: масса в гипофизе или увеличение гипофиза.

Биопсия: свидетельствует об обострении в гипофизе.

[139] **Результат исследования, свидетельствующий об обострении в глазнице:** присутствует по меньшей мере одно из следующих: новый или ухудшающийся симптом, или результат ФО, свидетельствующий об обострении в глазнице, или новое или ухудшающееся нарушение в глазнице, обнаруженное при визуализации, свидетельствующее об обострении в глазнице. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: диплопия, проптоз, ощущение инородного тела, глазной (-ая) или ретробульбарный (-ая) дискомфорт или боль, или другие визуальные симптомы, включающие в себя нечеткость или потерю зрения, симптомы, характерные для склерита, симптомы сдавления периферических нервов в области глазницы, таких как тройничный и внутриглазничный нервы (боль или онемение).

Физический осмотр: проптоз, надглазничная припухлость или другая окологлазничная припухлость, свидетельствующая об увеличении глазодвигательных мышц, сокращение поля зрения, параличи черепно-мозговых нервов, нарушение движений глазодвигательных мышц, увеличение внутриглазничного/надглазничного нервов.

Визуализация: свидетельствует о заболевании глазницы (увеличение глазодвигательных мышц, увеличение зрительного нерва, включительно с аномалиями ретробульбарного пространства или внутри кавернозного синуса).

Биопсия: свидетельствует об обострении в глазнице.

[140] **Результаты исследования слезных желез, свидетельствующие об обострении в слезной железе:** новое или ухудшающееся увеличение слезной железы/масса в слезной железе, как обнаружено при ФО или наблюдается при визуализации. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: дискомфорт, боль или припухлость слезной железы; покраснение глаза, чрезмерное слезотечение; образование корки на веке; нечеткое зрение.

Физический осмотр: припухлость слезной железы/масса в слезной железе.

Визуализация: свидетельствует о припухлости слезной железы.

Биопсия: свидетельствует об обострении в слезной железе.

[141] **Результаты исследования слюнных желез, свидетельствующие об обострении в слюнной железе:** новое или ухудшающееся увеличение или болезненность

слюнной железы, как обнаружено при ФО, или новое или ухудшающееся увеличение, как обнаружено при визуализации. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: болезненность или припухлость железы.

Физический осмотр: припухлость слюнной железы/масса в слюнной железе.

Визуализация: свидетельствует о припухлости слюнной железы.

Биопсия: свидетельствует об обострении в слюнной железе.

[142] Результаты исследования лимфатического (-их) узла (-ов), свидетельствующие об обострении в лимфатическом (-их) узле (-ах): присутствует по меньшей мере одно из следующих: (а) у субъекта с сопутствующим IgG4-заболеванием в другом органе: множественные увеличенные узлы (в основном безболезненные) при ФО или визуализации в области, отдельной от другого текущего органа с обострением; или (b) у субъекта, у которого нет другого органа с сопутствующим обострением: множественные увеличенные лимфатические узлы (в основном безболезненные) при ФО или визуализации, и биопсия лимфатического (-их) узла (-ов) для исключения другого диагноза, такого как злокачественное новообразование. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: субъект сообщает о припухлости.

Физический осмотр: лимфаденопатия.

Визуализация: свидетельствует о лимфаденопатии.

Биопсия: свидетельствует об обострении в лимфатическом узле.

[143] Результаты исследования легких, включительно с плеврой и паренхимой, свидетельствующие об обострении в лимфатическом (-их) узле (-ах): как правило, новые или ухудшающиеся результаты визуализации, подтверждающие плевропульмональное вовлечение. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: одышка в покое или при физической нагрузке, кашель.

Физический осмотр: учащенное дыхание, данные, указывающие на плевральный выпот, сухие хрипы, характерные для фиброза легких, локализованное ослабление звуков дыхания, данные, указывающие на инфильтрат.

Лабораторное исследование: новые или ухудшающиеся нарушения функции легких, характерные для обострения в легких.

Визуализация: легочные узелки или массы и/или легочной инфильтрат/затемнение по типу матового стекла, что соответствует интерстициальной пневмонии и/или легочному фиброзу, и/или плевральный выпот или утолщение плевры, и/или перибронховаскулярное утолщение и утолщение перегородки, и/или паравертебральная масса, паравертебральная полосообразная мягкая ткань в грудной клетке.

Биопсия: свидетельствует об обострении в легком.

[144] Результаты исследования аорты и крупных кровеносных сосудов, свидетельствующие об обострении в аорте и крупных кровеносных сосудах:

присутствует по меньшей мере одно из следующих: (а) новое или усиливающееся утолщение стенки аорты или другого сосуда, или другие признаки аортита (расслоение, аневризма) при визуализации; или (b) проявление нового или усиливающегося аортита, расслоение или аневризма, или аналогичные результаты обнаружения в другой крупной артерии при хирургическом вмешательстве (стентировании), или аневризма, расслоение или другое сосудистое нарушение.

Симптомы: боль, пальпируемая масса и системные/конституциональные.

Физический осмотр: пальпируемая артериальная масса, особенно пульсирующая или характеризующаяся звуком.

Визуализация: свидетельствует об аневризме, расслоении, утолщении/расширении стенки сосуда или другой патологии сосуда.

Биопсия: свидетельствует об обострении в аорте/крупном кровеносном сосуде.

[145] Результаты исследования забрюшинного пространства, средостения и брыжейки, свидетельствующие об обострении в забрюшинном пространстве, средостении и брыжейке: присутствует по меньшей мере одно из следующих: (а) новые или ухудшающиеся визуализационные признаки поражения забрюшинного пространства, средостения и/или брыжейки; или (b) тканевое подтверждение во время операции или вмешательства (стентирования), которое подтверждает новое или ухудшающееся поражение забрюшинного пространства, средостения и/или брыжейки. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: боль (например, в боку, спине, бедрах, животе, другая боль, включительно с хронической болью), отек ног, одышка, кашель.

Физический осмотр: пальпируемая масса или признаки, соответствующие синдрому верхней полой вены, отеку ног или фиброзирующему медиастиниту.

Лабораторное исследование: забрюшинное поражение мочеточников: повышенный уровень креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

Визуализация: выявление массового поражения, стеноза мочеточника или гидронефроза, результаты, согласующиеся с синдромом верхней полой вены, другие признаки воспаления в забрюшинном пространстве, обычно с увеличением сигнала (часто - инфраренальное, периаортальное распространение, простирающееся до подвздошных сосудов, но может затрагивать корень брыжейки), периферические/переднелатеральные мягкие ткани вокруг инфраренальной аорты или подвздошных артерий, другие радиологические признаки воспаления в брыжейке или средостении.

Биопсия: соответствует обострению в забрюшинном пространстве, средостении и брыжейке.

[146] Результаты исследования поджелудочной железы и общего желчного протока, свидетельствующие об обострении заболевания поджелудочной железы/общего желчного протока: как правило, у субъекта с аутоиммунным IgG4-ассоциированным панкреатитом в анамнезе, либо: (а) новый или ухудшающийся симптом и/или результата ФО, и новый или ухудшающийся результат лабораторного исследования,

свидетельствующие об обострении заболевания поджелудочной железы/общего желчного протока; или результат визуализации или эндоскопического исследования, подтверждающий новое или ухудшающееся поражение поджелудочной железы/общего желчного протока. У субъекта без аутоиммунного IgG4-ассоциированного панкреатита в анамнезе: новый симптом, результат ФО и/или результат лабораторного исследования, подтверждающие поражение поджелудочной железы/общего желчного протока, и либо: (а) новый результат визуализации или эндоскопического исследования, подтверждающий поражение поджелудочной железы/общего желчного протока, либо (b) результат биопсии, свидетельствующий о поражении поджелудочной железы. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: боль (например, в боку, спине, животе), потеря массы и системные/конституциональные.

Физический осмотр: болезненность живота, желтуха, пальпируемая масса, потеря массы.

Лабораторное исследование: повышение билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТ, амилазы и/или липазы; другое, включительно со снижением фекальной эластазы, повышением глюкозы/HbA1C (описание).

Визуализация: масса в поджелудочной железе или диффузное увеличение поджелудочной железы с потерей долек, диффузное увеличение поджелудочной железы, псевдокапсула, стриктура протока поджелудочной железы, аномалия общего желчного протока.

Биопсия: свидетельствует об обострении в поджелудочной железе/общем желчном протоке.

[147] Результаты исследования желчного тракта (IgG4-A3-ассоциированный склерозирующий холангит), свидетельствующие об обострении в желчных протоках/желчном тракте: у пациента с IgG4-A3-ассоциированным склерозирующим холангитом в анамнезе: либо (а) новый или ухудшающийся результат лабораторного исследования, свидетельствующие об обострении в желчном тракте; или (b) новый или ухудшающийся результат визуализации или эндоскопического исследования, который подтверждает ухудшающееся вовлечение желчных протоков/желчного тракта. У субъекта, ранее не страдавшего IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом: (а) новый лабораторный результат, подтверждающий обострение в желчном тракте; и (b) результат визуализации или эндоскопического исследования, подтверждающий вовлечение желчных протоков/желчного тракта. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: зуд, боль в животе, боль в правом подреберье и системные/конституциональные.

Физический осмотр: болезненность живота, желтуха, тяжесть в правом подреберье.

Лабораторное исследование: повышение билирубина, АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТ.

Визуализация: утолщение, присутствие массы, стриктуры, расширение внепеченочных и/или внутripеченочных желчных протоков.

Биопсия печени или желчного тракта: свидетельствуют об обострении в желчном протоке/желчном тракте.

[148] **Результаты исследования почки, свидетельствующие об обострении в почке:** у субъекта с предшествующей IgG4-ассоциированной болезнью почек в анамнезе: либо (а) ухудшение почечной функции или протеинурия; либо (b) любые результаты визуализации или биопсии, подтверждающие ухудшение вовлечения почки. У субъекта без предшествующей IgG4-ассоциированной болезни почек в анамнезе: либо (а) ухудшение почечной функции или протеинурия; и результат либо биопсии, либо визуализации, свидетельствующий об обострении в почке; либо (b) ухудшение почечной функции на фоне активного IgG4-А3 в других органах, с усилением гипокомплементемии и повышением IgG4. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: усталость, изменения психического статуса и системные/конституциональные.

Физический осмотр: отек.

Лабораторное исследование: повышенный уровень креатинина, снижение рСКФ, гематурия или протеинурия; другое, включительно с гипокомплементемией.

Визуализация: диффузное увеличение почки, в том числе аномалии функции почки, гиподенсивные поражения коры почки, атрофия почки и/или утолщение лоханки.

Биопсия: свидетельствует об обострении в почке.

[149] **Результаты исследования кожи, свидетельствующие об обострении кожного заболевания:** присутствие новых или ухудшающихся IgG4-А3-ассоциированных поражений кожи при ФО и либо (а) предшествующая биопсия доказала наличие IgG4-А3-ассоциированного заболевания кожи, либо (b) текущая биопсия соответствует диагнозу. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы: сыпь.

Физический осмотр: эритематозные папулы или узелки, гиперпигментированные поражения или другие поражения кожи.

Биопсия: свидетельствует об обострении в коже.

[150] **Другое склерозирование/образование массы в щитовидной железе (тиреоидит Риделя), печени, молочной железе, предстательной железе, верхнечелюстной пазухе, носовой перегородке, перикарде, периферических нервах, другое.** Присутствует по меньшей мере одно из следующих: (а) новый или ухудшающийся результат визуализации, подтверждающий вовлечение; или (b) любой новый результат биопсии, свидетельствующий о новом или ухудшающемся вовлечении. Альтернативный диагноз или противоречивый результат биопсии отсутствуют.

Симптомы, свидетельствующие об обострении другого заболевания, при котором образуются склеротические массы.

Результаты физического осмотра, свидетельствующие об обострении другого

заболевания, при котором образуются склеротические массы.

Результаты лабораторного исследования, свидетельствующие об обострении другого заболевания, при котором образуются склеротические массы.

Результаты визуализации, свидетельствующие об обострении другого заболевания, при котором образуются склеротические массы.

Результаты биопсии свидетельствуют об обострении другого заболевания, при котором образуются склеротические массы.

Лабораторные исследования

[151] Гематология: гематологическая панель будет включать в себя общий анализ крови, включающий в себя количество лейкоцитов (WBC) и лейкограмму (базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты и нейтрофилы), гемоглобин, гематокрит и количество тромбоцитов.

[152] Биохимия: биохимический анализ сыворотки крови будет включать в себя:

Альбумин	Иммуноглобулины: общий, IgA, IgG, IgE, IgM и
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	подклассы IgG
Аланинтрансаминаза (АЛТ)	Липаза
Амилаза	Магний
Аспартаттрансаминаза (АСТ)	Фосфор
Бикарбонат	Калий
Азот мочевины крови (АМК)	Электрофорез белков сыворотки крови (ЭБСК)
Кальций	Сыворотка должна быть заморожена для
Хлорид	возможного будущего анализа на предмет
Креатинин	показателей безопасности
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)	Натрий
Глюкоза (произвольно)	Общий билирубин (ОБ): (если > 1,5 ВГН, будет
Гемоглобин А1С (HbA1C)	измерен непрямым и прямым билирубин)
	Общий белок
	Мочевая кислота

[153] Могут быть выполнены дополнительные анализы АСТ, АЛТ, ЩФ и ОБ.

[154] Коагулограмма: протромбиновое время, международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время.

[155] Анализ мочи: анализ мочи для оценки цветового показателя, внешнего вида и удельного массы. Будет проведен стандартный анализ с помощью тест-полоски, включающий в себя pH, белок, глюкозу, кровь и билирубин. Образцы с отклонением от нормы, определенным с помощью тест-полоски, будут подвергнуты микроскопии. Микроскопия будет включать в себя подсчет лейкоцитов/поле микроскопии при большом увеличении (ПМБУ) и подсчет эритроцитов/ПМБУ. Соотношение белок/креатинин в моче: рассчитывается соотношение белок/креатинин из случайного образца мочи для оценки 24-

часовой экскреции белка как маркера болезни почек.

[156] Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: в случае подозрения на ПМЛ будет взят образец спинномозговой жидкости для анализа на JCV способом полимеразной цепной реакции с использованием валидированного анализа в лаборатории клинических исследований.

Оценка биомаркеров

[157] Уровни иммуноглобулинов: будет взята кровь для оценки уровней иммуноглобулинов (IgG, подклассы IgG, включительно с IgG4, IgM, IgA, IgE, и общие иммуноглобулины).

[158] Компоненты комплемента: будут измерены уровни C3 и C4 в сыворотке крови. Они также могут быть маркерами активности заболевания.

[159] Проточная цитометрия: периферические В-клетки (в целом и субпопуляции) будут проанализированы с помощью валидированных способов проточной цитометрии для оценки ФД-эффектов инебилизумаба и в качестве потенциальных маркеров активности заболевания.

[160] Сыворотка крови и плазма крови: сыворотка и плазма крови будут собраны для измерения изменений в поисковых биомаркерах активности заболевания, изменений в биомаркерах, связанных с механизмом действия инебилизумаба, и изменений в биомаркерах в результате введения инебилизумаба. Они включают в себя, но не ограничиваются ими: экспрессию биомаркеров в сыворотке крови (например, цитокинов/хемокинов, связанных с воспалением), показатель повышенного фиброза печени (ПФП), который представляет собой составной результат анализа группы маркеров сыворотки крови, которые выявляют поддающийся количественной оценке уровень фиброза печени, однако он также может быть использован в качестве меры исхода у пациентов с IgG4-A3-ассоциированным фиброзом; и оценка аутоиммунных антител для понимания их вклада в патогенез заболевания.

[161] РНК и ДНК: РНК крови будет использована для измерения генной сигнатуры плазматических клеток (подтвержденный показатель количества плазматических клеток в периферической крови [Streicher et al, 2014]) и уровней экспрессии генов, связанных с активностью заболевания. ДНК может быть выделена на момент определения базового уровня из крови для анализов на наличие полиморфизмов в генах, имеющих отношение к механизму действия инебилизумаба.

[162] Визуализация: визуализация грудной клетки, брюшной полости и таза (КТ, если только КТ не противопоказана) на момент определения базового уровня, кроме случаев, когда КТ или другая подходящая визуализация (например, позитронно-эмиссионная томография [ПЭТ] или МРТ, но не ограничиваясь ими) были выполнены в течение предшествующих 3 месяцев и результат имеется в наличии. По клиническим показаниям визуализацию (кроме ПЭТ-сканирования) можно повторить перед рандомизацией для уточнения заболевания, оценки ответа на ГКК или для исключения злокачественных новообразований.

[163] Иммуногенность: образцы крови для анализа на иммуногенность (АПЛП против инебилизумаба) будут взяты до введения ИП и будут оценены с использованием валидированного иммуноанализа.

[164] Фармакокинетика: образцы крови для определения концентрации инебилизумаба будут взяты и измерены с использованием валидированного иммуноанализа.

[165] Фармакодинамика: влияние инебилизумаба на количество периферических В-клеток будет оцениваться с течением времени с помощью квалифицированного иммуноанализа.

Кумулятивное использование глюкокортикоидов

[166] Кумулятивное использование ГКС будет рассчитываться как общая доза ГКС в мг преднизона или эквивалента преднизона, принятая с целью контроля болезни IgG4-A3.

Общая оценка активности заболевания врачом и пациентом

[167] Общая оценка активности заболевания врачом и Общая оценка активности заболевания пациентом (ООП) представляют собой шкалы, используемые при оценке ревматологических заболеваний (Rohekar and Pope, 2009). Для общей оценки врачом исследователи укажут уровень активности заболевания пациента, обусловленный IgG4-A3 на сегодняшний день, от отсутствия активности заболевания до максимальной активности заболевания по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ, англ. «VAS»). Для выполнения ООП субъекту будет предложено оценить свое текущее качество жизни, сделав отметку на 100-миллиметровой ВАШ с пометками от «очень плохо» до «очень хорошо», в соответствии со следующими инструкциями: «Учитывая все виды влияния, которое Ваше IgG4-ассоциированное заболевание оказывает на Вас, пожалуйста, оцените, насколько хорошо Вы себя чувствуете сегодня».

Исход, сообщаемый субъектом (исход, сообщаемый пациентом)

[168] Исходы, сообщаемые субъектами, измеряют с использованием 2 инструментов: Краткой формы опросника о здоровье субъекта из 36 пунктов (скорый ответ) (SF-36v2); и Шкалы усталости по Опроснику функциональной оценки терапии хронического заболевания (усталость по FACIT). Шкала усталости по FACIT представляет собой заполняемый субъектом опросник из 13 пунктов, используемый для оценки воздействия усталости (по FACIT). Ее период покрытия составляет 7 суток. Ответы варьируют от 0 (совсем нет) до 4 (очень сильно). Шкала усталости по FACIT широко используется в клинических исследованиях ревматоидного артрита и является надежной, валидированной и чувствительной к изменениям (Orbai and Bingham, 2015; Cella et al, 2005). Усталость может быть важной жалобой у пациентов с IgG4-A3 (Kamisawa et al, 2015).

Оценка безопасности

[169] Регистрируются клинически значимые отклонения от нормы в показателях жизнедеятельности, массе тела, результатах физического осмотра, лабораторных показателях и ЭКГ. Показатели жизнедеятельности, включающие в себя систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), частоту пульса (ударов в минуту),

частоту дыхания (вдохов в минуту), температуру тела (°C) и массу тела (кг), измеряются с использованием клинически приемлемых способов и устройств. При получении показателей жизнедеятельности субъекты должны находиться в положении сидя или лежа на спине. В зависимости от визита, физический осмотр будет либо полным (за исключением ректального и гинекологического обследований), либо основанным на симптомах. Осмотр головы и шеи, включительно с глазницами, слюнными железами и лимфатическими узлами, должен быть включен как в полный физический осмотр, так и в физический осмотр, основанный на симптомах.

[170] Электрокардиограмма: выполняется ЭКГ в 12 отведениях. Все записи ЭКГ будут сделаны при положении субъекта в положении лежа, после отдыха в этом положении в течение не меньше чем 5 минут до начала ЭКГ. Каждая ЭКГ включает в себя частоту сердечных сокращений желудочков и интервалы (PR, RR, QRS, QT, QTc).

[171] Беременность: анализ (-ы) на беременность на основании β -хГЧ в сыворотке крови проводят для женщин в период скрининга, а анализы мочи на беременность будут проводиться для женщин с детородным потенциалом во время всех последующих визитов в рамках исследования. Во время визитов, при которых будет проводиться инфузия ИП, необходимо получить отрицательный результат анализа мочи на беременность до внутривенного введения ИП пациенткам, способным забеременеть.

Анализ

Анализ первичной конечной точки эффективности

[172] При первичном анализе эффективности будет использоваться стратегия политики лечения, которая включает в себя все данные, собранные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Первичной переменной эффективности является время (в сутках) с суток 1 (введение дозы) до даты первого леченного и определенного обострения IgG4-A3 на протяжении 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Дата обострения заболевания определяется как дата начала любого лечения обострения (нового или усиленного лечения ГКК, другой иммунотерапии или интервенционной процедуры), которое считается необходимым для лечения обострения. Уровень риска в группе инебилизумаба будет сравниваться с таковым в группе плацебо с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с указателем воздействия (инебилизумаб или плацебо) и коэффициентом стратификации в качестве объясняющих переменных. Отношение рисков (ОР) инебилизумаба по сравнению с плацебо будет оценено вместе с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для построения данной модели данных будут использовать SAS PROC PHREG. Данные для первичного анализа будут отсечены, когда все субъекты завершат рандомизированный контролируемый период или прекратят участие в нем.

[173] Данные от субъектов, которые преждевременно прекращают рандомизированный контролируемый период без лечения и обострения, будут цензурированы в данной модели на момент прекращения. Дополнительный анализ с использованием той же модели будет проведен с данными от субъектов, которые

соответствуют следующим критериям, с цензурированием на момент первого получения соответствующего воздействия: (а) получали какое-либо лечение от IgG4-A3, включительно с ГКК или иммуносупрессивной терапией, до возникновения леченного и определенного Экспертной комиссией обострения; или (б) получали любое запрещенное лечение с помощью ГКК или иммуносупрессивных агентов до возникновения леченного и определенного обострения.

Анализ вторичных конечных точек эффективности

[174] Частота обострений в пересчете на год для леченных и определенных обострений

[175] Частота обострений в пересчете на год для леченных и определенных обострений в течение рандомизированного контролируемого периода анализируется с использованием стратегии политики лечения, которая включает в себя все данные, собранные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Переменной эффективности является частота обострений в пересчете на год, которая сравнивается между группой инебилизумаба и группой плацебо с использованием отрицательной биномиальной модели. Переменной ответа в данной модели является число леченных и определенных обострений, испытанных субъектом в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Данная модель будет включать в себя ковариаты группы воздействия (инебилизумаб или плацебо) и фактор стратификации. Логарифм соответствующего времени последующего наблюдения для субъекта используется в данной модели в качестве переменной смещения для корректировки для пациентов, имеющих разное время воздействия, в течение которого происходят события. Представлены оценка лечебного эффекта (т. е. соотношение инебилизумаба против плацебо), соответствующий 95%-й ДИ и двустороннее р-значение для указанного соотношения. В дополнение к этому представлена частота обострений в пересчете на год и соответствующий 95%-й ДИ в каждой группе воздействия, а также абсолютная разница между группами воздействия с соответствующим 95%-м ДИ.

Частота обострений в пересчете на год в течение рандомизированного контролируемого периода, независимо от того, лечились они или нет

[176] Частота обострений в пересчете на год определяет обострения, леченные или нет, на протяжении рандомизированного контролируемого периода, что анализируется с использованием стратегии политики лечения, которая включает в себя все данные, собранные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Переменной эффективности является частота обострений в пересчете на год, которая сравнивается между группой инебилизумаба и группой плацебо с использованием отрицательной биномиальной модели. Переменной ответа в данной модели является число определенных Экспертной комиссией обострений, независимо от лечения, перенесенного субъектом, в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Данная модель будет включать в себя ковариаты группы воздействия (инебилизумаб или плацебо) и фактор стратификации. Логарифм соответствующего времени последующего

наблюдения для субъекта используется в данной модели в качестве переменной смещения для корректировки для пациентов, имеющих разное время воздействия, в течение которого происходят события. Представлены оценка лечебного эффекта (т. е. соотношение инебилизумаба против плацебо), соответствующий 95%-й ДИ и двустороннее р-значение для указанного соотношения. В дополнение к этому представлена частота обострений в пересчете на год и соответствующий 95%-й ДИ в каждой группе воздействия, а также абсолютная разница между группами воздействия с соответствующим 95%-м ДИ.

Полная ремиссия без обострений

[177] Анализ доли субъектов, достигших полной ремиссии без обострений на 52-й неделе, для составной оценки будет включать в себя все данные, полученные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Полная ремиссия определяется как показатель ответа на лечение IgG4-A3, равный 0 на 52-й неделе, отсутствие определенного Экспертной комиссией обострения на протяжении рандомизированного контролируемого периода и отсутствие лечения от обострения или для контроля заболевания на протяжении рандомизированного контролируемого периода, за исключением необходимого 8-недельного введения постепенно снижающихся доз ГКК. Переменной эффективности является доля субъектов, достигших полной ремиссии без обострений на 52-й неделе, которая оценивается с использованием модели логистической регрессии. Переменной ответа в данной модели является достижение или не достижение субъектом полной ремиссии без обострений на 52-й неделе. Данная модель будет включать в себя указатель воздействия (инебилизумаб или плацебо) и фактор стратификации в качестве объясняющих переменных. Субъекты, которые преждевременно прекращают рандомизированный контролируемый период, рассматриваются как не достигшие полной ремиссии на 52-й неделе. Результаты анализов представлены с использованием коэффициентов вероятности вместе с соответствующими 95%-ми ДИ и двустороннего р-значения для каждой схемы приема доз активного препарата по сравнению с плацебо. Проводится дополнительный анализ в соответствии со стратегией лечения с использованием той же модели, при этом полная ремиссия определяется как показатель ПОЛ IgG4-A3, равный 0 на 52-й неделе, и отсутствие определенных обострений на протяжении рандомизированного контролируемого периода.

[178] Время до начала лечения IgG4-A3, независимо от определения обострения

[179] При выполняемом исследователем анализе времени до начала лечения активности IgG4-A3 в течение рандомизированного контролируемого периода, независимо от определения обострения, будет использоваться стратегия политики лечения, которая включает в себя все данные, собранные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Дата обострения заболевания определяется как дата начала любого лечения обострения (нового или усиленного лечения ГКК, другой иммунотерапии или интервенционной процедуры), которое исследователь считает необходимым для лечения обострения. Переменная эффективности представляет собой время (в сутках) с суток 1 (введение дозы) до даты первого лечения активности заболевания исследователем

в течение рандомизированного контролируемого периода, независимо от определения обострения Экспертной комиссией, в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Уровень риска в группе инебилизумаба сравнивается с таковым в группе плацебо с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с указателем воздействия (инебилизумаб или плацебо) и коэффициентом стратификации в качестве объясняющих переменных. ОР инебилизумаба по сравнению с плацебо оценивается вместе с соответствующим 95%-м ДИ. Для построения данной модели данных используется SAS PROC PHREG. Анализ использования ГКК будет включать в себя все данные, собранные в течение 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Для каждого субъекта использование ГКК рассчитывается как кумулятивная доза ГКК, принятая с целью контроля заболевания в течение рандомизированного контролируемого периода. Применяют анализ ковариационной модели с указателем воздействия (инебилизумаб или плацебо) и коэффициентом стратификации в качестве объясняющих переменных. Использование ГКК для целей, отличных от контроля IgG4-A3, не будет включено в данный анализ. Для субъектов, которые преждевременно прекращают рандомизированный контрольный период, дальнейшее использование ГКК оценивается как 0. Результаты представлены в виде средних значений наименьших квадратов (LSMEANS), различий в LSMEANS по видам воздействия, 95%-х ДИ и p-значений.

Иллюстративные цели

[180] Оценить эффективность инебилизумаба в снижении риска обострения заболевания у субъектов с IgG4-A3. В вариантах осуществления время до обострения заболевания представляет собой время (в сутках) с суток 1 (введение дозы) до даты первого леченного и определенного Экспертной комиссией обострения IgG4-A3 на протяжении 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Дата обострения заболевания определяется как дата начала любого лечения обострения (нового или усиленного лечения ГКК, другой иммунотерапии или интервенционной процедуры).

[181] Первичная цель

Оценить эффективность инебилизумаба в снижении риска обострения заболевания у пациентов с IgG4-A3.

[182] Первичная конечная точка

[183] Время до обострения заболевания, определяемое как время (в сутках) с суток 1 (введение дозы) до даты первого леченного и определенного Экспертной комиссией обострения IgG4-A3 на протяжении 52-недельного рандомизированного контролируемого периода. Дата обострения заболевания определяется как дата начала любого лечения обострения (нового или усиленного лечения ГКК, другой иммунотерапии или интервенционной процедуры).

которое исследователь считает необходимым для лечения обострения.

Вторичные цели и конечные точки

[184] Вторичные цели

Оценить безопасность и переносимость инебилизумаба у пациентов с IgG4-A3.

Оценить влияние инебилизумаба на другие показатели активности заболевания.

[185] **Вторичные конечные точки**

Частота нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ, англ. «TEAE»), серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (СНЯВЛ, англ. «TESAE»), и нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, представляющих особый интерес (НЯОИ, англ. «AESI»), во время 52-недельного рандомизированного контролируемого периода и во время незаслепленного периода.

Частота АППП против инебилизумаба во время рандомизированного контролируемого периода.

Частота обострений в пересчете на год для леченных и определенных Экспертной комиссией обострений во время рандомизированного контролируемого периода.

Частота обострений в пересчете на год для определенных Экспертной комиссией обострений, леченных или нет, во время рандомизированного контролируемого периода.

Доля субъектов, достигших полной ремиссии без обострений, на 52-й неделе. Полная ремиссия определяется как показатель ответа на лечение IgG4-A3, равный 0 на 52-й неделе, отсутствие определенного Экспертной комиссией обострения во время рандомизированного контролируемого периода и отсутствие лечения от обострения или для контроля заболевания, за исключением необходимого 8-недельного введения постепенно снижающихся доз ГКК.

Время до начала первого лечения (медикаментозного или процедурного) новой или ухудшающейся активности заболевания исследователем в течение рандомизированного контролируемого периода, независимо от определения обострения Экспертной комиссией.

Использование глюкокортикоидов рассчитывается как кумулятивная доза ГКК, принятая с целью контроля болезни IgG4-A3 в течение рандомизированного контролируемого периода.

[186] Поисковые цели и конечные точки

[187] В таблице 7 перечислены поисковые цели и конечные точки данного исследования.

Таблица 7. Поисковые цели и конечные точки

Цель	Конечная точка
Охарактеризовать фармакокинетику инебилизумаба у пациентов с IgG4-A3	Концентрация инебилизумаба в сыворотке крови и некомпартментные параметры ФК
Охарактеризовать основной фармакодинамический эффект инебилизумаба у пациентов с IgG4-A3	Изменения от базового уровня в количестве периферических В-клеток, включительно с общим количеством В-клеток и подмножествами В-клеток

Таблица 7. Поисковые цели и конечные точки

Цель	Конечная точка
Исследовать влияние инебилизумаба на другие показатели активности заболевания.	Изменение от базового уровня к 52-й неделе в общей оценке активности заболевания врачом. Изменения в функционировании пациента и в качестве жизни, связанном со здоровьем, измеряемые на основании изменений от базового уровня к 52-й неделе в следующих показателях: SF-36v2® Усталость по FACIT Общая оценка активности заболевания пациентом Частота обострений в пересчете на год для леченных и определенных Экспертной комиссией обострений во время НЗП
Оценить влияние инебилизумаба на использование ресурсов здравоохранения у пациентов с IgG4-A3.	Число госпитализаций в стационар, суток госпитализации, суток в отделении интенсивной терапии, посещений отделения неотложной помощи, посещений врача, не связанных с исследованием, посещений сотрудником здравоохранения на дому (врачом или медсестрой), процедур визуализации, связанных с заболеванием, и процедур/операций, связанных с заболеванием (стентирование, другое).
Оценить эффект инебилизумаба на циркулирующие иммуноглобулины.	Изменение от базового уровня уровней иммуноглобулинов (IgG, подклассы IgG, включительно с IgG4, IgM, IgA, IgE, и общие иммуноглобулины).
Оценить эффект инебилизумаба на компоненты комплемента и оценку ПФП	Изменения от базового уровня сывороточных уровней компонентов комплемента C3 и C4 и оценки ПФП.
Оценить эффекты инебилизумаба на другие показатели, связанные с заболеванием, включающие в себя другие популяции	Изменения от базового уровня: Профилей экспрессии генов в крови Экспрессии биомаркеров в сыворотке крови (например, цитокинов/хемокинов, связанных с воспалением)

Таблица 7. Поисковые цели и конечные точки

Цель	Конечная точка
иммунокомпетентных клеток, биомаркеры и экспрессию генов у пациентов, имеющих IgG4-A3	
Оценить взаимосвязь между генетическими вариациями, активностью заболевания и эффективностью	Анализ генетических изменений, связанных с активностью заболевания и ответом на лечение.

ЭК=Экспертная комиссия; ПФП=оценка повышенного фиброза печени; усталость по FASIT=оценка усталости, определенная по Опроснику функциональной оценки терапии хронического заболевания; Ig=иммуноглобулин; НЗП=незаслепленный период; ФК=фармакокинетика; РКП=рандомизированный контролируемый период; SF-36v2=Краткая форма опросника о здоровье субъекта из 36 пунктов, версия 2.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[188] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей. Однако упоминание любых ссылок, статей, публикаций, патентов, патентных публикаций и патентных заявок, цитируемых в данном документе не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют действительный уровень техники или образуют часть общедоступных сведений в любой стране мира.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[189] Несмотря на прилагаемую формулу изобретения, нижеследующие пронумерованные варианты осуществления также являются частью данного раскрытия.

[190] Вариант осуществления 1. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом указанное введение является достаточным для уменьшения или устранения обострения IgG4-A3, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3.

[191] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что введение инебилизумаба является достаточным для уменьшения обострения IgG4-A3, как определено на основании: (a) сниженной частоты обострения IgG4-A3; (b) увеличенной продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или (c) a. и b.

[192] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, включающий в себя a., отличающийся тем, что частота обострения IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[193] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2, включающий в себя в., отличающийся тем, что продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года или 1,5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[194] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 2-4, включающий в себя а. и в.

[195] Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что субъекту, нуждающемуся в этом, ранее вводили глюкокортикоид.

[196] Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что указанное введение является эффективным для предотвращения нового введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом.

[197] Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающийся тем, что указанное введение является эффективным для предотвращения повышенного введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом.

[198] Вариант осуществления 9. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом введение достаточно для увеличения времени до обнаружения обострения IgG4-RD по меньшей мере на 3 суток по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[199] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 9, отличающийся тем, что продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года или 1,5 лет.

[200] Вариант осуществления 11. Способ снижения частоты обострения у субъекта, имеющего иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), включающий введение субъекту эффективного количества связывающего агента против CD19, тем самым осуществляя снижение частоты обострения у субъекта.

[201] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, отличающийся тем, что связывающий агент против CD19 является эффективным в снижении или устранении по меньшей мере одного из следующих, CD19-положительных: В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации.

[202] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 11-12, отличающийся тем, что связывающий агент против CD19 представляет собой антитело против CD19.

[203] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, отличающийся тем, что антитело против CD19 представляет собой инебилизумаб.

[204] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-

14, отличающийся тем, что указанное введение является эффективным для предотвращения введения: вторичной иммунотерапии, кортикостероида или стероид-сберегающего агента.

[205] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, включающий в себя вторичную иммунотерапию, при этом вторичная иммунотерапия включает в себя антитело.

[206] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, отличающийся тем, что антитело представляет собой ритуксимаб.

[207] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 15, включающий в себя кортикостероид, при этом кортикостероид включает в себя преднизон.

[208] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 15, включающий в себя стероид-сберегающий агент, при этом стероид-сберегающий агент выбран из группы, состоящей из азатиоприна и мофетил микофенолата.

[209] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, отличающийся тем, что обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3, проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации или результата биопсии.

[210] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, включающий в себя симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций.

[211] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, включающий в себя нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки, покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций.

[212] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 20, включающий в себя проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазничного/надглазничного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности в животе, желтухи, потери массы, болезненности живота, гиперпигментации, эритематозных узелков и их комбинаций.

[213] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 20, включающий в себя лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости

клубочковой фильтрации (рСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций.

[214] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 20, включающий в себя результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, отека слезной железы, отека слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравerteбральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций.

[215] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 20, включающий в себя результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке, обострения кожного заболевания и их комбинаций.

[216] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающийся тем, что вводят от около 200-400 мг инебилизумаба.

[217] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, отличающийся тем, что вводят от около 250-350 мг инебилизумаба.

[218] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 27-28, отличающийся тем, что вводят около 300 мг инебилизумаба.

[219] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что указанное введение представляет собой внутривенное введение.

[220] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, включающий в себя: второе введение инебилизумаба, третье введение инебилизумаба или как второе, так и третье введения инебилизумаба.

[221] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 31, отличающийся тем, что каждое из введений, второе введение или третье введение разделены периодом времени, составляющим по меньшей мере около 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или вплоть до

около 1 года.

[222] Вариант осуществления 33. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом: (a) фармацевтической композиции, которая включает в себя кортикостероид, в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и (b) фармацевтической композиции, которая включает в себя инебилизумаб, в количестве, достаточном для снижения уровня по меньшей мере одного из следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации - у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3.

[223] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

[224] Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, отличающийся тем, что глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из: преднизона, метилпреднизолона, гидрокортизона, бетаметазона, дексаметазона и их комбинаций.

[225] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что глюкокортикоид представляет собой преднизон.

[226] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 33-36, отличающийся тем, что вводят от около 1 мг/сутки до около 40 мг/сутки кортикостероида.

[227] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, отличающийся тем, что вводят от около 5 мг/сутки до около 20 мг/сутки кортикостероида.

[228] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 33-38, отличающийся тем, что введение кортикостероида представляет собой введение в постепенно снижающихся дозах.

[229] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах представляет собой введение доз по 20 мг/сутки, 15 мг/сутки, 10 мг/сутки и 5 мг/сутки.

[230] Вариант осуществления 41. Способ по любому из вариантов осуществления 39-40, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего вплоть до около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев или 5 месяцев.

[231] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 41, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего около 2 месяцев.

[232] Вариант осуществления 43. Способ по любому из вариантов осуществления 33-42, отличающийся тем, что сниженный иммунный ответ включает в себя по меньшей мере 1-кратное снижение: уровня миграции лейкоцитов к участку воспаления, проницаемости капилляров, воспаления и любой их комбинации.

[233] Вариант осуществления 44. Способ по любому из вариантов осуществления 33-43, отличающийся тем, что инебилизумаб снижает уровень по меньшей мере одного из

следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмабластов, плазматических клеток или любой их комбинации - в по меньшей мере 1 раз, 5 раз, 10 раз, 30 раз, 60 раз, 90 раз, 150 раз, 200 раз или 300 раз по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[234] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 39-44, отличающийся тем, что после введения в постепенно снижающихся дозах наблюдается уменьшение обострения IgG4-A3, как определено на основании: (a) сниженной частоты обострения IgG4-A3; (b) увеличенной продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или (c) а. и b.

[235] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, включающий в себя а., отличающийся тем, что частота IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[236] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 45, включающий в себя b., отличающийся тем, что продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 года или 1,5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

[237] Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 45-47, включающий в себя а. и b.

[238] Вариант осуществления 49. Способ по любому из вариантов осуществления 33-48, включающий в себя определение уровня маркера в образце от субъекта, нуждающегося в этом, при этом маркер относится к классу, выбранному из группы, состоящей из: иммуноглобулина, комплемента, клетки, сыворотки крови, РНК, ДНК и их комбинаций.

[239] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 45-49, отличающийся тем, что обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3, проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации, результата биопсии или их комбинации.

[240] Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 50, включающий в себя симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, одышки, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций.

[241] Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 51, включающий в себя нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки,

покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций.

[242] Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 50, включающий в себя проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазного/надглазничного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности живота, желтухи, потери массы, болезненности живота, гиперпигментации, эритематозных узелков и их комбинаций.

[243] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 50, включающий в себя лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций.

[244] Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 50, включающий в себя результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, отека слезной железы, отека слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравертебральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций.

[245] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 50, включающий в себя результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке,

обострения кожного заболевания и их комбинаций.

[246] Вариант осуществления 57. Способ по любому из вариантов осуществления 33-56, включающий в себя введение антигистаминного агента, жаропонижающего агента или обоих.

[247] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 57, включающий в себя антигистаминный агент, при этом антигистаминный агент представляет собой дифенгидрамин.

[248] Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 57, включающий в себя жаропонижающий агент, при этом жаропонижающий агент представляет собой ацетаминофен.

[249] Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 57-59, отличающийся тем, что антигистаминный агент, жаропонижающий агент или и тот, и другой вводят до введения фармацевтической композиции, которая включает в себя инебилизумаб.

[250] Вариант осуществления 61. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий: введение инебилизумаба пациенту, нуждающемуся в лечении IgG4-A3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в дозе, составляющей 300 мг, каждые 6 месяцев.

[251] Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 61, отличающийся тем, что за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг.

[252] Вариант осуществления 63. Способ лечения пациента, имеющего диагностированное иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), включающий: введение инебилизумаба пациенту, имеющему диагностированное IgG4-A3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в первой начальной дозе, составляющей 300 мг, второй начальной дозе, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы, и в последующих дозах, составляющих по 300 мг, каждые 6 месяцев, после введения первой начальной дозы.

[253] Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 29-32, отличающийся тем, что за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом введение является достаточным для уменьшения или устранения обострения IgG4-A3.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение является достаточным для уменьшения обострения IgG4-A3, определенного на основании:

a. сниженной частоты обострения IgG4-A3;

b. увеличенной продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или

c. a. и b.

3. Способ по п. 2, включающий a., причем частота обострения IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует введение.

4. Способ по п. 2, включающий b., причем продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует введение.

5. Способ по любому из пп. 2-4, включающий a. и b.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что субъекту, нуждающемуся в этом, ранее вводили глюкокортикоид.

7. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что введение является эффективным для предотвращения нового введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что введение является эффективным для предотвращения повышенного введения глюкокортикоида субъекту, нуждающемуся в этом.

9. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инебилизумаба, при этом введение достаточно для увеличения времени до обнаружения обострения IgG4-RD по меньшей мере на 3 суток по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года.

11. Способ снижения частоты обострения у субъекта, имеющего иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), включающий введение субъекту эффективного количества связывающего агента против CD19, тем самым осуществляя снижение частоты обострения у субъекта.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что связывающий агент против CD19 является эффективным в снижении или устранении по меньшей мере одного из следующих, CD19-положительных: В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации.

13. Способ по любому из пп. 11-12, отличающийся тем, что связывающий агент против CD19 представляет собой антитело против CD19.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что антитело против CD19 представляет собой инебилизумаб.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанное введение является эффективным для предотвращения введения: вторичной иммунотерапии, кортикостероида или стероид-сберегающего агента.

16. Способ по п. 15, включающий вторичную иммунотерапию, при этом вторичная иммунотерапия включает антитело.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что антитело представляет собой ритуксимаб.

18. Способ по п. 15, включающий кортикостероид, при этом кортикостероид включает преднизон.

19. Способ по п. 15, включающий стероид-сберегающий агент, при этом стероид-сберегающий агент выбран из группы, состоящей из азатиоприна и мофетил микофенолата.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3, проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации или результата биопсии.

21. Способ по п. 20, включающий симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций.

22. Способ по п. 21, включающий нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки, покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций.

23. Способ по п. 20, включающий проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазничного/надглазничного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности живота, желтухи, потери массы, болезненности живота, гиперпигментации, эритематозных

узелков и их комбинаций.

24. Способ по п. 20, включающий лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций.

25. Способ по п. 20, включающий результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, отека слезной железы, отека слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравертебральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций.

26. Способ по п. 20, включающий результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке, обострения кожного заболевания и их комбинаций.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что вводят от около 200-400 мг инебилизумаба.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что вводят от около 250-350 мг инебилизумаба.

29. Способ по любому из пп. 27-28, отличающийся тем, что вводят около 300 мг инебилизумаба.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что указанное введение представляет собой внутривенное введение.

31. Способ по любому из пп. 1-30, включающий: второе введение инебилизумаба, третье введение инебилизумаба или как второе, так и третье введения инебилизумаба.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что каждое из введений, второе введение или третье введение разделены периодом времени, составляющим по меньшей мере около

2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или вплоть до около 1 года.

33. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом:

а. фармацевтической композиции, содержащей кортикостероид, в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и

б. фармацевтической композиции, содержащей инебилизумаб, в количестве, достаточном для снижения уровня по меньшей мере одного из следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации - у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым осуществляя лечение IgG4-A3.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из: преднизона, метилпреднизолон, гидрокортизон, бетаметазон, дексаметазон и их комбинаций.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что глюкокортикоид представляет собой преднизон.

37. Способ по любому из пп. 33-36, отличающийся тем, что вводят от около 1 мг/сутки до около 40 мг/сутки кортикостероида.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что вводят от около 5 мг/сутки до около 20 мг/сутки кортикостероида.

39. Способ по любому из пп. 33-38, отличающийся тем, что введение кортикостероида представляет собой введение в постепенно снижающихся дозах.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах представляет собой введение 20 мг/сутки, 15 мг/сутки, 10 мг/сутки и 5 мг/сутки.

41. Способ по любому из пп. 39-40, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего вплоть до около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев или 5 месяцев.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что введение в постепенно снижающихся дозах завершают в течение периода времени, составляющего около 2 месяцев.

43. Способ по любому из пп. 33-42, отличающийся тем, что сниженный иммунный ответ включает по меньшей мере 1-кратное снижение: уровня миграции лейкоцитов к участку воспаления, проницаемости капилляров, воспаления и любой их комбинации.

44. Способ по любому из пп. 33-43, отличающийся тем, что инебилизумаб снижает уровень по меньшей мере одного из следующего - CD19-положительных В-клеток, плазмбластов, плазматических клеток или любой их комбинации - в по меньшей мере 1 раз, 5 раз, 10 раз, 30 раз, 60 раз, 90 раз, 150 раз, 200 раз или 300 раз по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

45. Способ по любому из пп. 39-44, отличающийся тем, что после введения в постепенно снижающихся дозах наблюдается уменьшение обострения IgG4-A3,

определенное на основании:

- a. сниженной частоты обострения IgG4-A3;
 - b. увеличенной продолжительности периода времени до обострения IgG4-A3; или
- a. и b.

46. Способ по п. 45, включающий a., причем частота IgG4-A3 снижена на по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

47. Способ по п. 45, включающий b., причем продолжительность периода времени до обострения IgG4-A3 увеличена на по меньшей мере около 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или 5 лет по сравнению с другим, в остальном подобным субъектом, у которого отсутствует указанное введение.

48. Способ по любому из пп. 45-47, включающий a. и b.

49. Способ по любому из пп. 33-48, включающий определение уровня маркера в образце от субъекта, нуждающегося в этом, при этом маркер относится к классу, выбранному из группы, состоящей из: иммуноглобулина, комплемента, клетки, сыворотки крови, РНК, ДНК и их комбинаций.

50. Способ по любому из пп. 45-49, отличающийся тем, что обострение IgG4-A3 определяется на основании одного или большего числа из следующего: симптома IgG4-A3, проявления при физическом осмотре, лабораторного результата, результата визуализации, результата биопсии или их комбинации.

51. Способ по п. 50, включающий симптом IgG4-A3, при этом симптом выбран из группы, состоящей из: головной боли, нарушения зрения, боли в слюнной железе, увеличения лимфатического узла, одышки, боли, отека, одышки, кашля, потери массы, зуда, усталости, сыпи и их комбинаций.

52. Способ по п. 51, включающий нарушение зрения, при этом нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из: диплопии, проптоза, ощущения инородного тела, глазной боли, нечеткости зрения, потери зрения, склерита, онемения глаза, слезотечения, образования корки, покраснения, припухлости слезной железы и их комбинаций.

53. Способ по п. 50, включающий в себя проявление при физическом осмотре, при этом проявление при физическом осмотре выбрано из группы, состоящей из: паралича центральной нервной системы, радикуломиелопатии, проптоза, надглазничной припухлости, окологлазничной припухлости, сокращения поля зрения, параличей черепно-мозговых нервов, нарушения движений глазодвигательных мышц, увеличения внутриглазного/надглазничного нервов, припухлости слезной железы, припухлости слюнной железы, лимфаденопатии, учащенного дыхания, сухих хрипов, плеврального выпота, пальпируемой массы, отека, фиброзирующего медиастинита, болезненности живота, желтухи, потери массы, болезненности живота, гиперпигментации, эритематозных узелков и их комбинаций.

54. Способ по п. 50, включающий лабораторный результат, при этом лабораторный результат выбран из группы, состоящей из: плеоцитоза спинномозговой жидкости, повышенного содержания белка в спинномозговой жидкости, эндокринной дисфункции гипофиза, нарушения функции легкого, повышенного уровня креатинина, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), повышенного уровня билирубина, повышенной щелочной фосфатазы, повышенной гамма-глутамилтрансферазы, повышенной амилазы, повышенной липазы, сниженной фекальной эластазы, повышенного уровня глюкозы, повышенной аланинаминотрансферазы, повышенной аспартаттрансферазы, гематурии, протеинурии и их комбинаций.

55. Способ по п. 50, включающий результат визуализации, при этом результат визуализации выбран из группы, состоящей из: менингеального увеличения, массы в гипофизе, увеличения глазодвигательной мышцы, увеличения зрительного нерва, отека слезной железы, отека слюнной железы, лимфаденопатии, массы в легком, легочного инфильтрата, легочного фиброза, плеврального выпота, утолщения плевры, перибронховаскулярного утолщения, утолщения перегородки, паравертебральной массы, аневризмы, сосудистого утолщения, стеноза мочеточника, гидронефроза мочеточника, воспаления забрюшинного пространства, воспаления брыжейки, воспаления средостения, массы в поджелудочной железе, увеличения поджелудочной железы, аномалии желчного протока, стриктуры протока поджелудочной железы, увеличения почки, атрофии почки, утолщения лоханки и их комбинаций.

56. Способ по п. 50, включающий результат биопсии, при этом результат биопсии выбран из группы, состоящей из: пахименингеального обострения, гипофизарного обострения, глазничного обострения, обострения в слезной железе, обострения в слюнной железе, обострения в лимфатическом узле, обострения в легком, обострения в кровеносном сосуде, обострения в забрюшинном пространстве, обострения в средостении, обострения в брыжейке, обострения в поджелудочной железе, обострения в желчном протоке, обострения в почке, обострения кожного заболевания и их комбинаций.

57. Способ по любому из пп. 33-56, включающий введение антигистаминного агента, жаропонижающего агента или обоих.

58. Способ по п. 57, включающий антигистаминный агент, при этом антигистаминный агент представляет собой дифенгидрамин.

59. Способ по п. 57, включающий жаропонижающий агент, при этом жаропонижающий агент представляет собой ацетаминофен.

60. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что антигистаминный агент, жаропонижающий агент или и тот, и другой вводят до введения фармацевтической композиции, которая включает в себя инебилизумаб.

61. Способ лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-A3), включающий: введение инебилизумаба пациенту, нуждающемуся в лечении IgG4-A3, при этом инебилизумаб вводят внутривенно в дозе, составляющей 300 мг, каждые 6 месяцев.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что за две недели до введения 300 мг

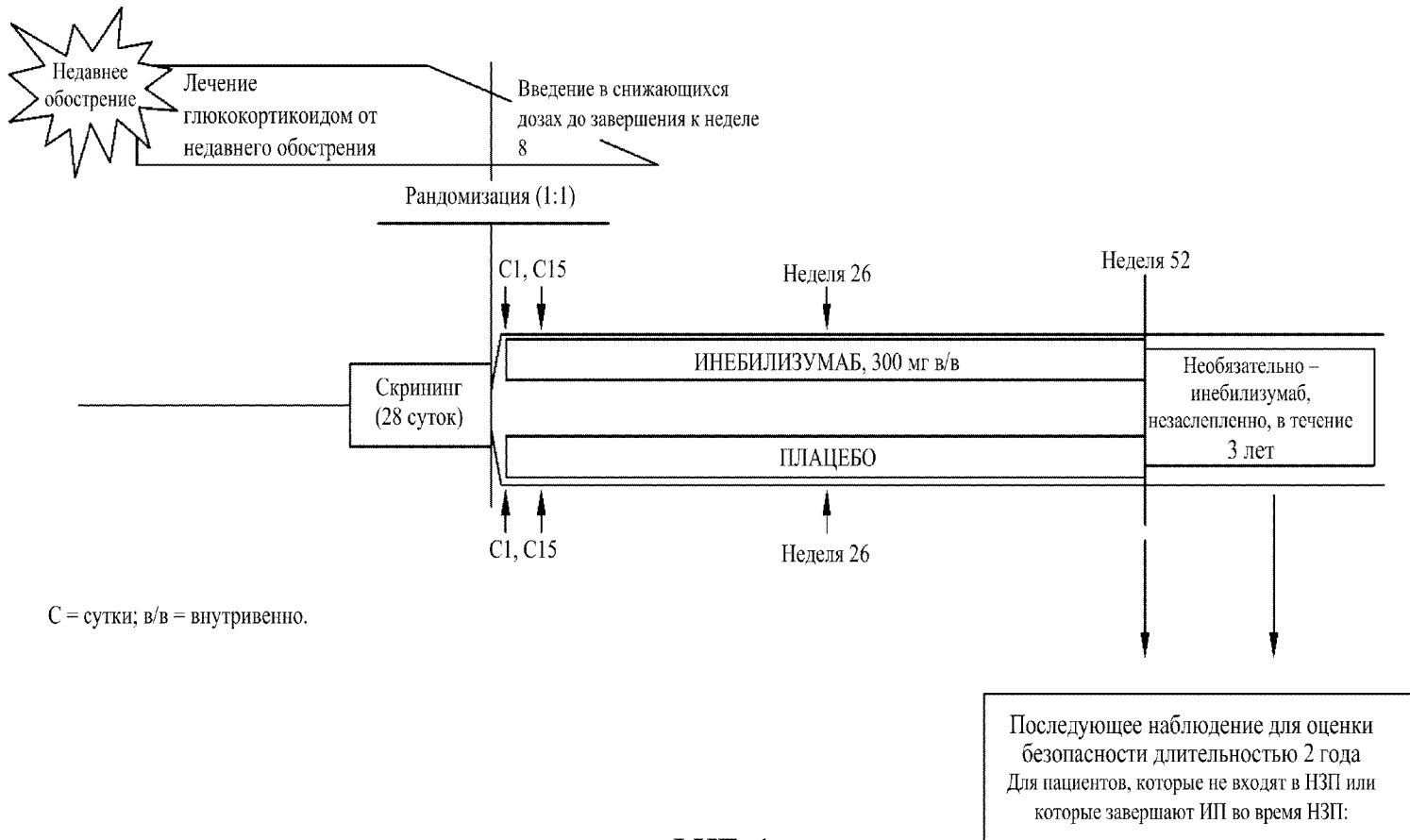
инибелизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инибелизумаба, составляющую 300 мг.

63. Способ лечения пациента, имеющего диагностированное иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), включающий: введение инибелизумаба пациенту, имеющему диагностированное IgG4-A3, при этом инибелизумаб вводят внутривенно в первой начальной дозе, составляющей 300 мг, второй начальной дозе, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы, и в последующих дозах, составляющих по 300 мг, каждые 6 месяцев, после введения первой начальной дозы.

64. Способ поддержания ремиссии у субъекта, имеющего иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-A3), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества инибелизумаба в дозе, составляющей 300 мг.

65. Способ по любому из пп. 29-32, отличающийся тем, что за две недели до введения 300 мг инибелизумаба каждые 6 месяцев, субъекту вводят начальную дозу инибелизумаба, составляющую 300 мг.

По доверенности



C = сутки; в/в = внутривенно.

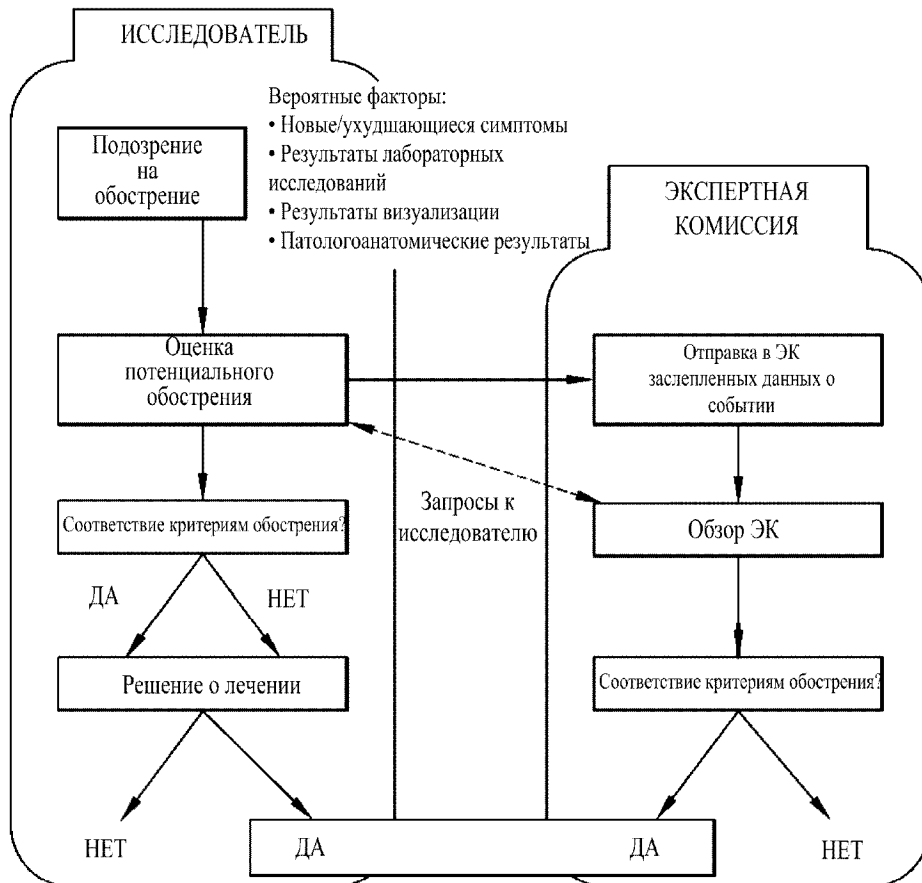
ФИГ. 1

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L
 R L S C A A S G F T F S S S W M N ^{CDR1}
 V R Q A P G K G L E W V G R I Y P G ^{CDR2}
D G D T N Y N Y K F K G ^{CDR2} R F T I S R
 D D S K N S L Y L Q M N S L K T E D
 T A V Y Y C A R S G F I T T V R D F ^{CDR3}
D Y ^{CDR3} W G Q G T L V T V g g

ФИГ. 2А

E I V L T Q S P D F Q S V T P K E K
 V T I T C R A S E S V D T F G I S F ^{CDR1}
M N ^{CDR1} W F Q Q K P D Q S P K L L I M E ^{CDR2}
A S N Q G S ^{CDR2} G V P S R F S G S G S G
 T D F T L T I N S L E A E D A A T Y
 Y C Q Q S K E V P F T ^{CDR3} F G G G T K V
 E I K

ФИГ. 2В



Леченное, ЭК-подтвержденное
обострение IgG4-A3

ФИГ. 3