

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491303 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.09

(22) Дата подачи заявки
2022.10.25

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (CNS) САТРАЛИЗУМАБОМ

(31) PCT/JP2021/043459
(32) 2021.11.26
(33) JP
(86) PCT/JP2022/039605
(87) WO 2023/095510 2023.06.01

(71) Заявитель:
ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ
КАЙСЯ (JP); Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ
РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Озава Такатоси, Ямасиро Май,
Ито Хадзимэ, Ёсида Сунсуке (JP),
Смит Джиллиан (GB), Водопивек
Ивана (CH), Леннон-Шримес Сиан
(GB), Клингельшмитт Гаэлла, Фон
Бюдинген Ханс-Кристиан, Зильбер
Бауман Ханна (CH)

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

(57) Настоящее изобретение относится к средствам для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующимся наличием антитела против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG), а также для снижения риска рецидива демиелинизирующего заболевания, включает антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.



A1

202491303

202491303

A1

ЛЕЧЕНИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (CNS) САТРАЛИЗУМАБОМ

5

Область техники

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству или фармацевтической композиции для лечения или для снижения риска рецидива демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), которое характеризуется наличием антитела против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG), где композиция содержит антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент. Настоящее изобретение также относится к способу лечения или снижения риска рецидива указанного демиелинизирующего заболевания путем введения антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом.

10

Заболевание, связанное с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (MOGAD) – редкое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антител против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG-IgG) у взрослых и детей. MOG представляет собой трансмембранный белок, экспрессирующийся на олигодендроцитах и внешних слоях миелиновой оболочки [НПЛ 19]. Заболевание характеризуется приступами неврита зрительного нерва, поперечного миелита, воспаления головного мозга или ствола головного мозга или их комбинациями (НПЛ 1). Для установления диагноза необходимо сочетание совместимого клинического и радиологического фенотипа и серопозитивности к MOG-IgG. Примерно у 80% взрослых пациентов заболевание носит хронический характер и ему свойственно рецидивирующее течение (НПЛ 2, НПЛ 3 и НПЛ 4). Считают, что доля подростков с рецидивирующим течением заболевания аналогична таковой у взрослых (НПЛ 5 и НПЛ 6). Инвалидность, связанная с MOGAD, обусловлена приступом/рецидивом, поэтому важно предотвращать рецидивы. Не существует утвержденных методов лечения MOGAD, а также отсутствуют общепринятые рекомендации по лечению. MOGAD усугубляется несколькими методами лечения рассеянного склероза (MS), включая применение бета-интерферона

15

20

25

30

(ИФН-бета), глатирамера ацетата, терифлуномида, диметилфумарата, кладрибина, финголимода, натализумаба и алемтузумаба (НПЛ 7, НПЛ 8, НПЛ 9 и НПЛ 6). Существующая парадигма лечения MOGAD включает использование кортикостероидов с/без внутривенными иммуноглобулинами (IVIg) или замену плазмы (PLEX) для неотложного лечения приступов, а также терапию эмпирически выбранными традиционными стероидосберегающими иммуносупрессорами (ISTs или ИСТ) и ритуксимабом (RTX) для профилактики рецидивов (НПЛ 10, НПЛ 9, НПЛ 11, НПЛ 12 и НПЛ 13). В последних публикациях указывают, что эти лекарства, которые связаны с многочисленными краткосрочными и длительными побочными эффектами, часто эффективны лишь частично (НПЛ 9, НПЛ 14, НПЛ 15 и НПЛ 6). По-прежнему существует потребность в безопасных, доказанно эффективных и удобных методах лечения хронических MOGAD.

Не существует одобренного лечения MOGAD или профилактики рецидивов MOGAD. Методы IST, используемые эмпирически, а не по назначению, часто эффективны лишь частично, и многие из них связаны с многочисленными краткосрочными и долгосрочными побочными эффектами. Недавно у пациентов с MOGAD (НПЛ 16) были зарегистрированы повышенные уровни интерлейкина (IL)-6 в спинномозговой жидкости (CSF) и сыворотке. Имеется несколько сообщений о применении не по назначению тоцилизумаба, антитела против рецептора IL-6, пациентами с MOGAD. Однако роль IL-6 в MOGAD точно не выяснена (НПЛ 17, НПЛ 18 и НПЛ 19).

Гуманизированные антитела, такие как тоцилизумаб, являются лекарствами антител первого поколения. Путем усовершенствования лекарств антител первого поколения разрабатывают лекарства антител второго поколения с улучшенными эффективностью, удобством применения и стоимостью (ПЛ 2 и ПЛ 3). Среди лекарственных средств на основе антител второго поколения есть сатрализумаб (SA237), который представляет собой новое антитело против рецептора IL-6, для которого были разработаны такие улучшенные технологические параметры как антигенсвязывающая способность, фармакокинетика и стабильность, а также сниженный риск иммуногенности (ПЛ 3 и ПЛ 4).

Сатрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6 с pH-зависимым связыванием антигена. Он

специфически нацелен на рецептор IL-6 человека (IL-6R) и подавляет передачу сигналов IL-6, ингибируя связывание IL-6 с мембраносвязанным IL-6R и растворимым IL-6R. Сатрализумаб был создан путем модификации аминокислотной последовательности тоцилизумаба для продления периода его полувыведения из плазмы. Сатрализумаб также демонстрирует пониженную изоэлектрическую точку молекулы антитела и более сильное связывание с FcRn по сравнению с тоцилизумабом. Более того, его Fc-область модифицирована для минимизации антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплементзависимой цитотоксической эффекторной активности по сравнению с тоцилизумабом.

Информация из литературы предшествующего уровня техники, относящаяся к изобретению по настоящей заявке, показана ниже.

Процитированные литературные источники

Патентная литература (ПЛ)

- [ПЛ 1] US2012/0039840
[ПЛ 2] WO2009/041621
[ПЛ 3] WO2010/035769
[ПЛ 4] WO2016/136933

Непатентная литература (НПЛ)

- [НПЛ 1] Lopez-Chiriboga A.S., Majed M., Fryer J., et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.

- [НПЛ 2] Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I. et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):280.

- [НПЛ 3] Hyun J.W., Woodhall M.R., Kim S.H., et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(10):811-817.

- [НПЛ 4] Salama S., Pardo S., Levy M. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:231-235.

[HIII 5] Bruijstens A.L., Breu M., Wendel E.-M., et al. E.U. pediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody- associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020b;29:32-40.

5 [HIII 6] Cobo-Calvo A., Ruiz A., Rollot F. et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30-41.

[HIII 7] Wildemann B., Jarius S., Schwarz A. et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*. 2017;89(2):207-209.

10 [HIII 8] Wynford-Thomas R, Jacob A, et al. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019;266(5):1280-1286.

[HIII 9] Chen J.J., Flanagan E.P., Bhatti M.T. et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95(2):e111-e120.

15 [HIII 10] Stiebel-Kalish H., Hellmann M.A., Mimouni M. et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e572.

[HIII 11] Chen J.J. и Bhatti M.T. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54.

20 [HIII 12] Hegen H., Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135.

[HIII 13] Whittam D.H., Karthikeyan V., Gibbons E. et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020a;267(12):3565-3577.

25 [HIII 14] Whittam D.H., Cobo-Calvo A., Lopez-Chiriboga A.S. et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020b;44:102251.

30 [HIII 15] Durozard P., Rico A., Boutiere C. et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020;87(2):256-266.

[HIII 16] Hofer L.S., Mariotto S., Wurth S. et al. Distinct serum and cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-associated demyelinating diseases. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5(2):2055217319848463.

[HIII 17] *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102696

[НПЛ 18] *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102483

[НПЛ 19] *Neurology*. 2019 Apr 16;92(16):765-767

Краткое описание изобретения

Техническая проблема

5 Не существует одобренного лечения MOGAD или профилактики рецидивов MOGAD. Методы IST, используемые эмпирически, а не по назначению, часто эффективны лишь частично, и многие из них связаны с многочисленными краткосрочными и длительными побочными эффектами. Существует значительная неудовлетворенная потребность в лечении MOGAD, а также в профилактике рецидивов MOGAD, с помощью которых впоследствии мог бы 10 улучшиться долгосрочный прогноз у пациентов с MOGAD.

Решение проблемы

Чтобы решить вышеупомянутую проблему, авторы настоящего изобретения разработали рандомизированное двойное слепое (DB) плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности, 15 безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба по сравнению с плацебо в качестве монотерапии или в дополнение к исходным/предшествующим IST для профилактики рецидивов MOGAD. Ожидают, что исследование фазы III позволит эффективно лечить MOGAD, 20 предотвращать приступы/рецидивы MOGAD и снижать риск приступов/рецидивов MOGAD.

Настоящее изобретение включает, но не ограничивается ими, следующие варианты его осуществления, которые в качестве примеров описаны ниже.

[A1.1] Лекарственное средство для лечения демиелинизирующего 25 заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG), или для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антител против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG, 30 содержащее ингибитор IL-6 в качестве активного ингредиента.

[A1.2] Лекарственное средство согласно A1.1, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[A1.3] Лекарственное средство согласно A1.1 или A1.2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [A1.4] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

10 [A1.5] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.4, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий определяющую комплементарность область CDR1 варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 варибельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, VL CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

20 [A1.6] Лекарственное средство согласно A1.5, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и область VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

25 [A1.7] Лекарственное средство согласно A1.5 или A1.6, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[A1.8] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.7, где ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб.

30 [A1.9] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.8 для задержки рецидива, уменьшения частоты рецидивов или уменьшения тяжести рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[A1.10] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра

оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

5 [A1.11] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.10, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

10 [A1.12] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.11, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, связанное с антителами против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOGAD).

15 [A1.13] Лекарственное средство согласно A1.12, где MOGAD характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного

20 мозга, совместимый с демиелинизацией.

[A1.14] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.13, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из

25 следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON); поперечного миелита (TM); или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного

30 мозга, совместимый с демиелинизацией.

[A1.15] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.14, где у субъекта отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

[A1.16] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.15, где возраст субъекта составляет 12 лет или более.

[A1.17] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.16, где субъект не получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

[A1.18] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.16, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA),
5 микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

[A1.19] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
10 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг, соответственно, за каждое введение.

[A1.20] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
15 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

[A1.21] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
20 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

[A1.22] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
25 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 кг до 100 кг за каждое введение.

[A1.23] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
30 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 кг до 100 кг за каждое введение.

[A1.24] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что
30 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

[A1.25] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что

240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

5 [A1.26] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.25, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

10 [A1.27] Лекарственное средство по любому из A1.5-A1.26, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

[A1.28] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.27, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

15 [A1.29] Лекарственное средство согласно A1.28, где IST представляет собой терапию с использованием одного или более иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

20 [A1.30] Лекарственное средство согласно A1.29, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

[A1.31] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.30, которое задерживает начало введения ингибитора IL-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

25 [A1.32] Лекарственное средство согласно A1.31, которое снижает один или несколько из следующих показателей:

(а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;

(б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;

30 (в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или

(г) частоту стационарных госпитализаций.

[A1.33] Лекарственное средство по любому из A1.1-A1.32, которое увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA),

комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза 25 (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы по системе функциональной оценки (FSS) по EDSS, баллы по краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

[A2.1] Фармацевтическая композиция для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинолигодендропроцитарного гликопротеина (MOG), или для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG, содержащая ингибитор IL-6 в качестве активного ингредиента.

[A2.2] Фармацевтическая композиция согласно A2.1, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[A2.3] Фармацевтическая композиция согласно A2.1 или A2.2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[A2.4] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

[A2.5] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.4, в которой ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 варибельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[A2.6] Фармацевтическая композиция согласно A2.5, в которой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область

VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2

[A2.7] Фармацевтическая композиция согласно A2.5 или A2.6, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[A2.8] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.7, где ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб.

[A2.9] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.8 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов или уменьшения тяжести рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[A2.10] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

[A2.11] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.10, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

[A2.12] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.11, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, связанное с антителами против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOGAD).

[A2.13] Фармацевтическая композиция согласно A2.12, где MOGAD характеризуется (i) OG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией,

синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

5 [A2.14] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.13, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и
10 синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[A2.15] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.14, где у субъекта отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

15 [A2.16] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.15, где возраст субъекта составляет 12 лет или более.

[A2.17] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.16, где субъект не получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

20 [A2.18] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.16, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

25 [A2.19] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг, соответственно, за каждое введение.

30 [A2.20] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

[A2.21] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким

образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

5 [A2.22] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 кг до 100 кг за каждое введение.

10 [A2.23] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 кг до 100 кг за каждое введение.

15 [A2.24] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

20 [A2.25] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.18, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой более 100 кг за каждое введение.

25 [A2.26] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.25, которая характеризуется тем, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

30 [A2.27] Фармацевтическая композиция по любому из A2.5-A2.26, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

[A2.28] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.27, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

5 [A2.29] Фармацевтическая композиция согласно A2.28, где IST представляет собой терапию с использованием одного или более иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

[A2.30] Фармацевтическая композиция согласно A2.29, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

10 [A2.31] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.30, которая задерживает начало введения ингибитора IL-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[A2.32] Фармацевтическая композиция согласно A2.31, которая снижает один или несколько из следующих показателей:

(а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;

(б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;

(в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или

20 (г) частоту стационарных госпитализаций.

[A2.33] Фармацевтическая композиция по любому из A2.1-A2.32, которая увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA), комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза 25 (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы по системе функциональной системы (FSS) по EDSS, баллы по краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

30 [B1] Применение ингибитора IL-6 для приготовления лекарственного средства для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинолигодендрокитарного гликопротеина (MOG), или для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося

наличием антитела против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG.

5 [Б2] Применение согласно Б1, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[Б3] Применение согласно Б1 или Б2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[Б4] Применение по любому из Б1-Б3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

10 [Б5] Применение по любому из Б1-Б4, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую
15 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

20 [Б6] Применение согласно Б5, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

25 [Б7] Применение согласно Б5 или Б6, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[Б8] Применение по любому из Б5-Б7, где ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб.

30 [Б9] Применение по любому из Б1-Б8, где лекарственное средство предназначено для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов или уменьшения тяжести рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[B10] Применение по любому из B1-B9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

[B11] Применение по любому из B1-B10, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

[B12] Применение по любому из B1-B11, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, связанное с антителами против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOGAD).

[B13] Применение согласно B12, где MOGAD характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[B14] Применение по любому из B1-B13, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[Б15] Применение по любому из Б1-Б14, где у субъекта отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

[Б16] Применение по любому из Б1-Б15, где возраст субъекта составляет 12 лет или более.

5 [Б17] Применение по любому из Б1-Б16, где субъект не получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

[Б18] Применение по любому из Б1-Б16, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

10 [Б19] Применение по любому из Б5-Б18, где лекарственное средство характеризуется тем, что его используют таким образом, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг, соответственно, за каждое введение.

15 [Б20] Применение по любому из Б5-Б18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

20 [Б21] Применение по любому из Б5-Б18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

25 [Б22] Применение по любому из Б5-Б18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

30 [Б23] Применение по любому из Б5-Б18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

[Б24] Применение по любому из Б5-Б18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

[B25] Применение по любому из B5-B18, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

5 [B26] Применение по любому из B5-B25, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

10 [B27] Применение по любому из B5-B26, в котором лекарственное средство характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту один раз каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

15 [B28] Применение по любому из B1-B27, где лекарственное средство характеризуется тем, что лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

20 [B29] Применение согласно B28, где IST представляет собой терапию с использованием одного или более иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

[B30] Применение согласно B29, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

25 [B31] Применение по любому из B1-B30, где лекарственное средство задерживает время от введения ингибитора IL-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[B32] Применение согласно B31, где лекарственное средство снижает один или несколько из следующих показателей:

- 30 (а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;
- (б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;
- (в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или
- (г) частоту стационарных госпитализаций.

[B33] Применение по любому из B1-B32, где лекарственное средство увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA), комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза 25 (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы системы функциональной оценки (FSS) по EDSS, баллы по краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

5
10 [B1] Ингибитор IL-6 для применения для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (MOG), или при применении для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела
15 против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG.

[B2] Ингибитор IL-6 для применения согласно B1, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий
20 фрагмент.

[B3] Ингибитор IL-6 согласно B1 или B2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[B4] Ингибитор IL-6 по любому из B1-B3, причем ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

25 [B5] Ингибитор IL-6 по любому из B1-B4, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую
30 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[B6] Ингибитор IL-6 для применения согласно B5, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

5 [B7] Ингибитор IL-6 для применения согласно B5 или B6, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

10 [B8] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B7, где ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб.

[B9] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B8 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов или уменьшения тяжести рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

15 [B10] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

20 [B11] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B10, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

25 [B12] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B11, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, связанное с антителами против миелинолигодендропроцитарного гликопротеина (MOGAD).

30 [B13] Ингибитор IL-6 для применения согласно B12, где MOGAD характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный

энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

5 [B14] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B13, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из
10 следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[B15] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B14, где у субъекта
15 отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

[B16] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B15, где возраст субъекта составляет 12 лет или более.

[B17] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B16, где субъект не
получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

20 [B18] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B16, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

[B19] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который
25 характеризуется тем, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг, и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг, соответственно, за каждое введение.

[B20] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который
30 характеризуется тем, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

[B21] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который характеризуется тем, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его

антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

5 [B22] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который характеризуется тем, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

10 [B23] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который характеризуется тем, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

[B24] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который характеризуется тем, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

15 [B25] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B18, который характеризуется тем, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

20 [B26] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B25, который характеризуется тем, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

25 [B27] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B5-B26, который характеризуется тем, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B28] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B27, который используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

30 [B29] Ингибитор IL-6 для применения согласно B28, где IST представляет собой терапию с использованием одного или более иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

[B30] Ингибитор IL-6 для применения согласно B29, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

[B31] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B30, который задерживает начало введения ингибитора IL-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS и характеризуется наличием антитела против MOG.

5 [B32] Ингибитор IL-6 для применения согласно B31, который снижает один или несколько из следующих показателей:

(а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;

(б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;

10 (в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или

(г) частоту стационарных госпитализаций.

[B33] Ингибитор IL-6 для применения по любому из B1-B32, который увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA),
15 комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза 25 (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы системы функциональной оценки (FSS) по EDSS, баллы по
20 краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

[Г1] Набор для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (MOG), или для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS,
25 характеризующегося наличием антитела против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG, содержащий:

(1) фармацевтическую композицию по любому из A2.1-A2.33; и

(2) вкладыш в упаковку или этикетку с инструкцией по введению фармацевтической композиции субъекту.

30 [Г2] Устройство для подкожного введения, включающее фиксированную дозу 60 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте.

[Г3] Устройство для подкожного введения, включающее фиксированную дозу 240 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте.

[Г4] Устройство для подкожного введения согласно Г2 или Г3, где устройство представляет собой предварительно заполненный шприц.

[Г5] Устройство для подкожного введения согласно Г2 или Г3, где устройство представляет собой автоинжектор.

5 [Д1] Способ лечения субъекта с демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (CNS), характеризующимся наличием антитела против миелин-олигодендрогликового гликопротеина (MOG), который включает введение субъекту эффективного количества ингибитора IL-6.

10 [Д2] Способ согласно Д1, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[Д3] Способ согласно Д1 или Д2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

15 [Д4] Способ по любому из Д1-Д3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

[Д5] Способ по любому из Д1-Д4, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 варибельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, VL CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

20

25

[Д6] Способ согласно Д5, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

30 [Д7] Способ согласно Д5 или Д6, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[Д8] Способ по любому из Д5-Д7, где ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб.

[Д9] Способ по любому из Д1-Д8, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

[Д10] Способ по любому из Д1-Д9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

[Д11] Способ по любому из Д1-Д10, где демиелинизирующее заболевание CNS представляет собой заболевание, связанное с антителами против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOGAD).

[Д12] Способ согласно Д11, где MOGAD характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (ТМ) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[Д13] Способ по любому из Д1-Д12, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (ТМ) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[Д14] Способ по любому из Д1-Д13, где у субъекта отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

[Д15] Способ по любому из Д1-Д15, где возраст субъекта составляет 12 лет или более.

5 [Д16] Способ по любому из Д1-Д16, где субъект не получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

[Д17] Способ по любому из Д1-Д16, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

10 [Д18] Способ по любому из Д5-Д17, в котором у субъекта определяют массу тела менее 40 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 60 мг при каждом введении.

[Д19] Способ по любому из Д5-Д17, в котором определено, что субъект
15 имеет массу тела менее 40 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 120 мг при каждом введении.

[Д20] Способ по любому из Д5-Д17, в котором определено, что субъект
20 имеет массу тела от 40 до 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 120 мг при каждом введении.

[Д21] Способ по любому из Д5-Д17, в котором определено, что субъект
25 имеет массу тела 40 до 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 180 мг при каждом введении.

[Д22] Способ по любому из Д5-Д17, в котором определено, что субъект
имеет массу тела более 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 180 мг при каждом введении.

30 [Д23] Способ по любому из Д5-Д17, в котором определено, что субъект
имеет массу тела более 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 240 мг при каждом введении.

[Д24] Способ по любому из Д5-Д23, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

[Д25] Способ по любому из Д5-Д24, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту один раз в две недели (Q2W) трижды, а затем один раз каждые четыре недели (Q4W).

[Д26] Способ по любому из Д1-Д25, в котором иммуносупрессивную терапию (IST) проводят субъекту одновременно с введением ингибитора IL-6.

[Д27] Способ согласно Д26, в котором IST представляет собой терапию одним или несколькими иммуносупрессивными агентами, выбранными из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

[Д28] Способ согласно Д16, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

[Д29] Способ по любому из Д1-Д28, в котором введение ингибитора IL-6 субъекту задерживает время от введения ингибитора IL-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[Д30] Способ согласно Д29, где введение ингибитора IL-6 субъекту снижает один или более из следующих показателей:

- (а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;
- (б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;
- (в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или
- (г) частоту стационарных госпитализаций.

[Д31] Способ по любому из Д1-Д30, который увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA), комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы системы функциональной оценки (FSS) по EDSS, баллы по краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

[E1] Способ снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG у субъекта, который является положительным по антителу против MOG, который включает введение субъекту эффективного для снижения риска рецидива количества ингибитора IL-6,.

[E2] Способ согласно E1, в котором ингибитор IL-6 представляет собой антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[E3] Способ согласно E1 или E2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[E4] Способ по любому из E1-E3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

[E5] Способ по любому из E1-E4, в котором ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[E6] Способ согласно E5, в котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

[E7] Способ согласно E5 или E6, в котором ингибитор IL-6 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[E8] Способ по любому из E5-E7, в котором ингибитор IL-6 является сатрализумабом.

[E9] Способ по любому из E1-E8, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой

заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), и рассеянного склероза (MS).

5 [E10] Способ по любому из E1-E9, где демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, отличное от спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительных по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

10 [E11] Способ по любому из E1-E10, где снижение риска рецидива включает задержку рецидива, снижение частоты рецидива, снижение тяжести рецидива или уменьшение необходимости неотложной терапии при рецидиве заболевания у субъекта.

15 [E12] Способ по любому из E1-E11, где заболевание представляет собой заболевание, связанное с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (MOGAD).

[E13] Способ согласно E10, в котором MOGAD у субъекта характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 20 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром 25 ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

25 [E14] Способ по любому из E1-E12, где (i) субъект определен как MOG-IgG-сероположительный по данным клеточного анализа и (ii) субъект переживает 2 или более приступа любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM) или энцефалита, выбранного из группы, включающей острый рассеянный 30 энцефаломиелит (ADEM), энцефалит ствола головного мозга, кортикальный энцефалит, синдром ствола головного мозга, совместимый с демиелинизацией, синдром мозжечка, совместимый с демиелинизацией, и синдром головного мозга, совместимый с демиелинизацией.

[E15] Способ по любому из E1-E14, в котором у субъекта отсутствуют антитела к аквапорину-4 (AQP4).

[E16] Способ по любому из E1-E15, в котором возраст субъекта составляет 12 лет или более.

5 [E17] Способ по любому из E1-E16, в котором субъект не получает постоянной иммуносупрессивной терапии.

[E18] Способ по любому из E1-E17, в котором субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF и OCS.

10 [E19] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект имеет массу тела менее 40 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 60 мг при каждом введении.

[E20] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект
15 имеет массу тела менее 40 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 120 мг при каждом введении.

[E21] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект
20 имеет массу тела между 40 и 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 120 мг при каждом введении.

[E22] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект
25 имеет массу тела между 40 и 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого субъекту, составляет 180 мг при каждом введении.

[E23] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект
имеет массу тела более 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимое субъекту, составляет 180 мг при каждом введении.

30 [E24] Способ по любому из E5-E18, в котором определено, что субъект имеет массу тела более 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимое субъекту, составляет 240 мг при каждом введении.

[E25] Способ по любому из E5-E24, в котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

[E26] Способ по любому из E5-E25, в котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту один раз каждые две недели (Q2W) трижды, а затем один раз каждые четыре недели (Q4W).

[E27] Способ по любому из E1-E26, где иммуносупрессивную терапию (IST) вводят субъекту одновременно с ингибитором IL-6.

[E28] Способ согласно E27, в котором IST представляет собой терапию одним или несколькими иммуносупрессивными агентами, выбранными из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

[E29] Способ согласно E28, в котором иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

[E30] Способ по любому из E1-E29, в котором введение ингибитора IL-6 субъекту задерживает время от введения ингибитора IL-6 до возникновения первого рецидива демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG.

[E31] Способ согласно E30, в котором введение ингибитора IL-6 субъекту снижает один или несколько из следующих показателей:

- (а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG;
- (б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;
- (в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или
- (г) частоту стационарных госпитализаций.

[E32] Способ по любому из E1-E31, в котором введение ингибитора IL-6 субъекту увеличивает остроту зрения с наилучшей коррекцией при высокой контрастности (BCVA) или остроту зрения при низкой контрастности (LCVA), комплексный балл или баллы по субшкале опросника зрительного функционирования Национального института глаза 25 (NEI VFQ-25), оценку EuroQol EQ-5D-5L или оценку медицинского обследования SF-36v2 (SF-36v2); или снижает субъекту баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы системы функциональной оценки (FSS) по EDSS, баллы по краткому опроснику Макгилла по боли (SF-MPQ-2) или титры MOG-IgG.

Практическая значимость настоящего изобретения

Настоящее изобретение предусматривает лекарственное средство (фармацевтическую композицию), содержащее сатрализумаб, для лечения MOGAD, предотвращения приступов/рецидивов MOGAD или снижения риска приступов/рецидивов MOGAD.

Краткое описание фигур

Фигура 1. Схема III фазы рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования.

ДС = двойное слепое; ИСТ = (исходная/фоновая) иммуносупрессирующая терапия IST; ПО = последняя оценка; ПН = последнее наблюдение; ФК = фармакокинетический; ОР = оценка рецидива; ПОР = последующая оценка рецидива.

Примечания: Группы А и Б: рандомизация 1:1 для сатрализумаба +/- ИСТ или плацебо +/- ИСТ. Сатрализумаб или соответствующее плацебо назначают по многоуровневой схеме дозирования в зависимости от массы тела; при массе тела менее 40 кг: 60 мг или 120 мг; при массе тела от 40 до 100 кг: 120 мг или 180 мг; при массе тела более 100 кг: 180 мг или 240 мг.

Фигура 2. Прогнозируемые параметры равновесного воздействия (максимальная концентрация (C_{max}), остаточная концентрация (C_{trough})) и показатели занятости рецепторов (ЗР) в сыворотке после введения 60 мг, 120 мг и 180 мг сатрализумаба каждые 4 недели у пациентов с массой тела менее 40 кг (30-40 кг), пациентов с массой тела 100 кг или менее (40-100 кг) и пациентов с массой тела более 100 кг (100-160 кг) соответственно.

Моделирование основано на 2000 индивидуумах. Прогнозы для C_{max} показаны на верхней панели, C_{trough} на средней панели (C_{tr} = равновесная концентрация в конце интервала дозирования) и ЗР на нижней панели. Точки представляют собой смоделированные данные, предполагающие положительную реакцию на антитела против лекарственного средства (АПЛС) у той же доли участников, что наблюдалось в исследованиях спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD). Пунктирные горизонтальные линии добавлены для контроля.

При установлении начальных доз в III фазе настоящего исследования предполагают, что фармакокинетика сатрализумаба при MOGAD аналогична таковой в случае NMOSD.

Описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству (фармацевтической композиции) для лечения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG), или для снижения риска рецидива при рецидивирующем демиелинизирующем заболевании CNS, характеризующемся наличием антитела против MOG у субъекта, положительного к антителу против MOG, содержащего ингибитор IL-6 в качестве активного ингредиента. Рецидив определяют как новый клинический эпизод (новые или ухудшающиеся острые симптомы и клинические признаки, которые могут сопровождаться МРТ-признаками острой демиелинизации), возникающий по крайней мере через 30 дней (90 дней, если последний приступ был острым рассеянным энцефаломиелитом (ADEM) после последнего приступа.

В другом объекте настоящее изобретение также относится к применению ингибитора IL-6 для приготовления лекарственного средства для лечения демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антител против MOG, или снижения риска рецидива при рецидивирующем демиелинизирующем заболевании CNS, характеризующегося наличием антител против MOG у субъекта, который является положительным по антителам против MOG.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к набору для лечения демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG, или снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG, у субъекта, который является положительным по антителу против MOG, где набор содержит фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор IL-6, а также вкладыш в упаковку или этикетку с инструкцией по введению фармацевтической композиции субъекту.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способу лечения субъекта, имеющего демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антител против MOG, или снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антител против MOG у субъекта, который является положительным

по антителу против MOG, который включает введение субъекту эффективного количества ингибитора IL-6.

«Ингибитор IL-6» по настоящему изобретению представляет собой вещество, которое блокирует передачу сигнала IL-6 и ингибирует биологическую активность IL-6. Ингибитор IL-6 предпочтительно представляет собой вещество, которое ингибирует связывание между IL-6 и рецептором IL-6 и/или между комплексом IL-6/рецептор IL-6 и gp130. Примеры ингибитора IL-6 по настоящему изобретению включают, помимо прочего, антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-gp130 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вариант IL-6, вариант растворимого рецептора IL-6 или часть пептида IL-6 или рецептора IL-6, а также низкомолекулярное вещество, проявляющее аналогичную активность. Примерами ингибитора IL-6 по настоящему изобретению предпочтительно могут быть антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно гуманизированное антитело.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб, антитело против рецептора IL-6.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антитела против MOG, представляет собой заболевание, ассоциированное с антителами к миелинолигодендроцитарным гликопротеинам (MOGAD). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения MOGAD характеризуется (i) 10 MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более заболевания, выбранного из неврита зрительного нерва (ON) (например, хронической рецидивирующей воспалительной нейропатии зрительного нерва (CRION)), поперечного миелита (TM) (например, продольно-распространенного поперечного миелита (LETM)), 15 короткосегментного поперечного миелита (STM), острого рассеянного энцефаломиелита (ADEM), энцефалита ствола головного мозга, кортикального энцефалита, синдрома ствола головного мозга, совместимого с демиелинизацией, синдрома мозжечка, совместимого с демиелинизацией и синдрома головного мозга, совместимого с демиелинизацией. В некоторых 20 вариантах осуществления настоящего изобретения MOGAD представляет собой заболевание, отличающееся по меньшей мере от одного, выбранного из группы, состоящей из спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD), положительного по антителам к аквапорину-4 (AQP4), рассеянного склероза (MS) и анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита.

25 Хотя многие из описанных выше симптомов совпадают с типичными проявлениями AQP4-положительного NMOSD и рассеянного склероза, MOGAD отличается от этих альтернативных аутоиммунных заболеваний наличием анти-MOG-IgG в сыворотке или спинномозговой жидкости. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть 30 применено к субъекту, который не содержит антител к аквапорину-4 (AQP4). Выявление положительной реакции сыворотки на MOG-IgG при клеточном анализе (СВА) может быть осуществлено, например, согласно описанию в работе Lopez-Chiriboga A.S. et al., *JAMA Neurol.* 2018, 75(11):1355-1363. Комбинация совместимого клинического и радиологического фенотипа

(например, описанная в работах Jarius S. et al., *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280; Chen J.J. et al., *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54) и серопозитивная реакция в отношении MOG-IgG необходима для постановки диагноза.

5 Хотя у некоторых пациентов, особенно у детей, может наблюдаться монофазное течение заболевания, около 80% взрослых пациентов имеют выраженное рецидивирующее течение заболевания (Jarius et al. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280; Hyun et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):811-817; *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 30:231-235). Полагают, что
10 доля подростков с рецидивирующим течением заболевания аналогична таковой у взрослых (Bruijstens et al. *Eur J Paediatr Neurol* 2020b;29:32-40; Cobo-Calvo et al. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30-41). Инвалидность, связанная с MOGAD, обусловлена приступом/рецидивом, поэтому важно предотвращать рецидивы. Текущая парадигма лечения MOGAD включает использование кортикостероидов с
15 внутривенными иммуноглобулинами (IVIg) или без них или замену плазмы (PLEX) для лечения острых приступов, а также эмпирически выбранные традиционные стероид-сберегающие IST и ритуксимаб (RTX) для профилактики рецидивов (Stiebel-Kalish et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e572; Chen et al. *Neurology*. 2020;95(2):e111-e120; Chen и Bhatti *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54; Hegen и Reindl, *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135; Whittam et al. *J Neurol*. 2020a;267(12):3565-3577).
20 Самая последняя литература указывает на то, что эти лекарства, которые связаны с многочисленными краткосрочными и долгосрочными побочными эффектами, зачастую оказываются лишь частично эффективными (Chen et al. 2020;95(2):e111-e120, Whittam et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2020b;44:102251; Durozard et al. *Ann Neurol*. 2020;87(2):256-266; Cobo-Calvo et al. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30-41).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическую композицию по настоящему
30 изобретению используют в сочетании с иммуносупрессивной терапией (IST). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения IST означает применение одного или нескольких иммуносупрессивных агентов, например, азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS), такого как преднизон и преднизолон.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут отсрочить время от введения ингибитора ИЛ-6 до первого возникновения рецидива демиелинизирующего заболевания CNS,

5 характеризующегося присутствием антитела против MOG. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут дополнительно снижать один или несколько из следующих показателей:

(а) частоту рецидивов демиелинизирующего заболевания CNS,

10 характеризующегося наличием антитела против MOG;

(б) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;

(в) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или

(г) частоту стационарных госпитализаций.

Демиелинизирующее заболевание CNS, характеризующееся наличием антител против MOG (MOGAD), является аутоиммунным заболеванием, при котором достижение полной ремиссии затруднено. Таким образом, даже если полная ремиссия не достигнута, облегчение или улучшение симптомов до уровня, на котором могут поддерживаться минимальные проявления (ММ), или поддержание такого состояния также включается в «лечение демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антитела против MOG».

Тяжесть MOGAD может быть оценена, используя, например титры MOG-IgG (например, в образцах сыворотки), а также EDSS, FSS, BCVA, HCVA, LCVA, NEI VFQ-25, EQ-5D-5L, SF-36v2 и/или SF-MPQ-2. Подробности этих оценок описаны в Примерах ниже. Например, для NEI VFQ-25 совокупный балл и баллы по дополнительным шкалам варьируются от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на лучшее функционирование, связанное со зрением. Таким образом, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может повысить показатель NEI VFQ-25 субъекта. Для EQ-5D-5L более высокий балл указывает на лучшее здоровье. Таким образом, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может повысить показатель EQ-5D-5L. Для SF-36v2 более высокий балл указывает на лучшее здоровье. Таким образом, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может повысить показатель SF-36v2. Для SF-MPQ-2 более низкий балл соответствует меньшей

боли, а более высокий балл соответствует более сильной боли. Таким образом, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может снизить показатель SF-MPQ-2. Более высокие титры MOG-IgG (например, в образцах сыворотки) можно рассматривать как более высокий риск приступов/рецидивов MOGAD.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения могут быть снижены MOG-IgG титры и/или улучшены показатели или баллы одного или нескольких из EDSS, FSS, BCVA, LCVA, NEI VFQ-25, EQ-5D-5L, SF-36v2 и/или SF-MPQ-2 у субъекта, к которому настоящее изобретение было применено по сравнению с субъектом, к которому настоящее изобретение не применялось.

Эффективность настоящего изобретения в лечении MOGAD или снижении риска рецидива MOGAD можно оценить с использованием вышеупомянутых показателей оценки и путем количественного измерения тяжести MOGAD до и после применения настоящего изобретения к субъекту (например, пациенту) и подтверждения того, что изменение тяжести является статистически значимым. В другом варианте можно сравнить изменение или разницу в группе пациентов, к которой применялось настоящее изобретение, и в группе, к которой настоящее изобретение не применялось (т.е. группа плацебо). Например, одна или несколько оценок или баллов для измерения тяжести MOGAD, описанных выше, могут быть определены у пациента в качестве исходного уровня перед применением настоящего изобретения; после применения настоящего изобретения в течение определенного периода времени может быть определена тяжесть заболевания MOGAD у пациента, а затем может быть определено улучшение тяжести по сравнению с исходным уровнем. Вышеупомянутые критерии оценки могут использоваться в качестве стандартов количественной оценки. В любом из вышеуказанных стандартов оценки, когда изменение показателей или баллов у данного пациента после применения по сравнению с состоянием до применения настоящего изобретения (исходный уровень) или разница в показателях или баллах между группой пациентов, к которым настоящее изобретение применялось, и группой, к которым настоящее изобретение не применялось, является статистически значимым, можно сказать, что настоящее изобретение эффективно при лечении MOGAD или предотвращении (или уменьшении риска) рецидивов MOGAD. Когда степень

MOGAD у пациента тяжелая, некоторые показатели или баллы оценки MOGAD, такие как баллы по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), баллы функциональной системы (FSS) по EDSS, показатель SF-MPQ-2 и/или титры MOG-IgG, будут высокими, а другие будут низкими, а при низкой степени они 5 становятся низкими. Таким образом, желательно, чтобы изменение или разница в этих баллах или баллах стандартов оценки уменьшалась. С другой стороны, когда степень MOGAD у пациента тяжелая, другие баллы или баллы оценки MOGAD, такие как высококонтрастная BCVA, LCVA, составная оценка NEI VFQ-25 или баллы по дополнительным шкалам, оценка EuroQol EQ-5D-5L, и/или 10 SF-36v2, будут низкими, а при легкой степени – высокими. Таким образом, желательно, чтобы изменение или разница в этих оценках или баллах стандартов оценки увеличивалась.

Этот период применения настоящего изобретения (например, введение лекарственного средства или фармацевтической композиции по настоящему 15 изобретению) для оценки эффективности специально не ограничен и включает 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 24 недели, 48 недель, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года и 5 лет, причем этот срок может быть короче или длиннее указанного срока.

В настоящем изобретении пациент, страдающий демиелинизирующим 20 заболеванием CNS, характеризующимся наличием антитела против MOG, может получать лечение по настоящему изобретению (например, лекарственное средство, фармацевтическую композицию, способ или тому подобное), например, каждые две недели (Q2W) трижды (т.е. в нулевой момент времени и затем через 2 недели и 4 недели), а затем каждые четыре недели (Q2W). В 25 некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент может получить антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, путем подкожного введения.

В дополнение к лечению демиелинизирующего заболевания центральной 30 нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинолигодендропроцитарного гликопротеина (MOG) у субъекта, который является положительным по антителу против MOG по настоящему изобретению, настоящее изобретение также используется для снижения риска рецидива рецидивирующего демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося

наличием антитела против MOG у субъекта, который является положительным по антителам против MOG, такого как MOGAD. В настоящем изобретении снижение риска рецидива включает, помимо прочего, отсрочку рецидива, снижение частоты рецидива или уменьшение тяжести рецидива, или уменьшение
5 необходимости в неотложной терапии при рецидиве демиелинизирующего заболевания CNS, характеризующегося наличием антител против MOG.

Антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, используемые в настоящем изобретении, связывается с рецептором IL-6, ингибирует связывание IL-6 с рецептором IL-6, блокирует передачу сигнала IL-6
10 и ингибирует биологическую активность IL-6.

Антитело против рецептора IL-6, используемое в настоящем изобретении, можно получить с использованием известных способов. В частности, антитело против рецептора IL-6, используемое в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой моноклональное антитело, полученное от
15 млекопитающего. Моноклональные антитела, полученные от млекопитающего, включают антитела, продуцируемые гибридомой, и антитела продуцируемые хозяином, который трансформирован вектором экспрессии, содержащим ген антитела, с использованием методов генной инженерии.

Предпочтительные примеры «антитела к рецептору IL-6» в настоящем изобретении включают гуманизированные антитела против рецептора IL-6, полученные путем модификации вариабельной и константной областей
20 тоцилизумаба, в частности, антитела которые содержат CDR1 тяжелой цепи, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 тяжелой цепи, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность
25 SEQ ID NO: 10.

30 Более предпочтительные антитела по настоящему изобретению включают антитела, которые содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Еще более предпочтительные антитела по настоящему изобретению

представляют собой антитела, которые содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 (тяжелая цепь сатрализумаба (международное непатентованное наименование); SA237 (неофициальное наименование)) и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 (легкая цепь сатрализумаба). Сатрализумаб (частное название: SA237) является особенно предпочтительным.

Государственное разрешение для продажи на рынке сатрализумаба было получено во многих странах, включая Японию, США и Европу, на основании показания «профилактика рецидивов расстройств спектра зрительного нейромиелимита (включая оптиконевромиелит)». Профили безопасности, выявленные в ходе международных совместных клинических исследований III фазы (исследование SA-307JG/BN40898 и исследование SA-309JG/BN40900), нацеленных на популяцию пациентов с расстройством спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD) и/или оптиконевромиелитом (NMO), в основном были благоприятными. Случаев летального исхода не зарегистрировано. Процент пациентов, у которых возникли тяжелые побочные явления в группе применения сатрализумаба, был примерно таким же, как и в группе плацебо. Не было большой разницы между двумя группами по частоте побочных явлений, которые привели к прекращению приема тестируемого препарата, или по частоте нежелательных явлений, которые привели к отмене препарата. Профили безопасности были схожими в исследовании SA-309JG, которое представляло собой тест с одним препаратом, и в исследовании SA-307JG, которое представляло собой комбинированный тест с ранее существовавшей терапией (пероральные стероиды и/или иммунодепрессанты).

Такие антитела можно получить способами, описанными в WO2010/035769, WO2010/107108, WO2010/106812 и т.п. В частности, антитела могут быть получены с использованием методов генетической рекомбинации, известных специалистам в данной области техники, на основе последовательности вышеупомянутого антитела к рецептору IL-6 (см., например, Borrebaeck CAK и Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Рекомбинантное антитело можно получить путем клонирования ДНК, кодирующей антитело, из гибридомы или клетки, продуцирующей антитела, такой как сенсibilизированный лимфоцит, продуцирующий антитела, вставки ДНК в

соответствующий вектор и введения вектора в хозяина (клетку-хозяина) для выработки антитела.

Такие антитела можно выделить и очистить с использованием способов выделения и очистки, обычно используемых для очистки антител, без
5 ограничений. Например, антитела можно выделить и очистить путем соответствующего выбора и сочетания колоночной хроматографии, фильтрации, ультрафильтрации, высаливания, осаждения растворителем, экстракции растворителем, дистилляции, иммунопреципитации, электрофореза в SDS-полиакриламидном геле, изоэлектрофокусирования, диализа,
10 перекристаллизации и т.п.

Антитела, используемые в настоящем изобретении, могут представлять собой антитела-конъюгаты, которые связаны с различными молекулами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ), радиоактивными веществами и токсинами. Такие антитела-конъюгаты можно получить путем химической модификации
15 полученных антител. В этой области уже разработаны методы модификации антител. Соответственно, термин «антитело» в настоящем изобретении охватывает такие антитела-конъюгаты.

Антитела, используемые в настоящем изобретении, могут представлять собой фрагменты антитела (также называемые антигенсвязывающими
20 фрагментами антитела) или их модифицированные продукты, при условии, что они могут быть подходящим образом использованы в настоящем изобретении. Например, фрагменты антител включают Fab, F(ab')₂, Fv и одноцепочечный Fv (scFv), в которых Fv цепей H и L связаны через соответствующий линкер. В частности, фрагменты антител получают путем обработки антител ферментами,
25 такими как папаин или пепсин, или, в другом варианте, путем конструирования генов, кодирующих эти фрагменты антител, и введения их в векторы экспрессии, а затем экспрессии векторов в соответствующих клетках-хозяевах (см. например, Co M.S. et al., *J. Immunol.* 1994, 152, 2968-2976; Better M., Horwitz A.H., *Methods in Enzymology* 1989, 178, 476-496; Plueckthun A., Skerra A., *Methods in Enzymology* 1989, 178, 497-515; Lamoyi E., *Methods in Enzymology* 1989, 121, 652-663; Rousseaux J. et al., *Methods in Enzymology* 1989, 121, 663-666; Bird R.E. et al., *TIBTECH* 1991, 9, 132-137).

Фрагмент scFv можно получить путем соединения V-области H-цепи и V-области L-цепи антитела. В scFv V-область H-цепи и V-область L-цепи связаны

через линкер, предпочтительно через пептидный линкер (Huston J.S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 5879-5883). V-области H- и L-цепей в scFv могут быть получены из любого из антител, описанных выше. Пептидные линкеры для связывания V-областей включают, например, произвольный одноцепочечный пептид, состоящий из 12-19 аминокислотных остатков.

ДНК, кодирующая фрагмент scFv, может быть получена путем амплификации участка ДНК, который кодирует требуемую аминокислотную последовательность в матричных последовательностях, с помощью ПЦР с использованием пары праймеров, которые определяют концы участка, где ДНК, кодирующая H-цепь или V-цепь область, и ДНК, кодирующая L-цепь или V-область L-цепи вышеупомянутых антител, используются в качестве матриц, а затем дальнейшая амплификация амплифицированной части ДНК с помощью ДНК, которая кодирует часть пептидного линкера, и пары праймеров, которые определяют оба конца линкера так, чтобы его можно было связать с каждой из H- и L-цепей.

После получения ДНК, кодирующей scFv, вектор экспрессии, содержащий ДНК и хозяина, трансформированного вектором экспрессии, можно получить обычными способами. Кроме того, scFv можно получить обычными способами с использованием хозяина.

Подобно вышесказанному, фрагменты антител можно получить путем получения их генов, их экспрессии и последующего использования в хозяине.

В настоящем изобретении понятие «активный ингредиент» означает, что ингредиент содержится в фармацевтической композиции в качестве основного активного ингредиента, и его содержание не ограничено, если не указано иное, при условии, что включены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, используемые для настоящего изобретения в качестве лекарственных ингредиентов.

Доза антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, конкретно не ограничена, и примеры включают от 50 до 800 мг антитела на введение, предпочтительно от 60 до 240 мг антитела и более предпочтительно 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг антитела на введение. Доза антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции по настоящему

изобретению, может варьировать в зависимости от массы тела пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подходящая доза антитела против рецептора IL-6 или антигенсвязывающего фрагмента для субъекта с массой тела менее 40 кг составляет 60 мг или 120 мг; подходящая доза для субъекта с массой тела от 40 до 100 кг составляет 120 или 180 мг; и подходящая доза для субъекта с массой тела более 100 кг составляет 180 мг или 240 мг. Лекарственное средство или композицию, содержащую антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, вводят субъекту любым путем, включая, помимо прочего, подкожное, внутривенное, внутримышечное введение и инфузию. Предпочтительным вариантом является подкожное введение.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения две или более последовательные дозы антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, вводят субъекту в течении начального периода, при этом дозы, вводимые в течении начального периода, разделены первым интервалом дозирования (также называемым интервалом дозирования, который короче обычного интервала дозирования), составляющим, например 20 недель, 8 недель, 4 недели или две недели; после введения последней дозы начального периода ожидание второго интервала дозирования, который длиннее, чем первый интервал дозирования, и затем введение дозы антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции настоящего изобретения пациенту - человеку, при этом необязательно несколько последовательных доз вводят после введения последней дозы начального периода и разделены вторым интервалом дозирования (также называемым «обычным интервалом дозирования»), который не является особенно ограниченным, за исключением того, что он длиннее первого интервала дозирования. Примеры второго интервала дозирования включают от 1 дня до 24 недель, предпочтительно от 2 недель до 8 недель, более предпочтительно от 3 до 5 недель и еще более предпочтительно 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, вводят

субъекту каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

Предпочтительный график введения антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, можно корректировать, например, 5 путем соответствующего продления интервала введения путем мониторинга состояния заболевания и изменения показателей анализа крови.

Настоящее изобретение также обеспечивает изделие, такое как набор, устройство и т.п. для применения в способе настоящего изобретения, которое 10 содержит фармацевтическую композицию или лекарственное средство настоящего изобретения. Фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению содержит ингибитор IL-6 по настоящему изобретению. Изделие может быть упаковано с дополнительным фармацевтически приемлемым носителем или средой, а также с инструкцией по 15 использованию наборов и т.д.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения изделие содержит контейнер и этикетку или вкладыш в упаковку, связанную с контейнером. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы (включая предварительно заполненный шприц и автоинжектор), пакеты 20 с раствором для внутривенного введения и т.д. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер содержит композицию, которая сама по себе или в сочетании с другой композицией эффективна для лечения, профилактики и/или диагностики состояния, и может 25 иметь стерильное отверстие для доступа (например, контейнер может представлять собой шприц, автоинжектор, пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций). По меньшей мере один активный ингредиент в композиции представляет собой ингибитор IL-6, предпочтительно антитело против рецептора IL-6 и более 30 предпочтительно сатрализумаб согласно описанию настоящего изобретения.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения устройство в качестве изделия по настоящему изобретению, описанное выше, может представлять собой предварительно заполненный шприц для инъекции, осуществляемой любым способом введения, например, внутривенным,

подкожным или т.п., причем шприц содержит фиксированную дозу ингибитора IL-6, предпочтительно антитело к рецептору IL-6 и более предпочтительно сатрализумаб, как описано в настоящем описании, в фармацевтически приемлемом наполнителе. В другом варианте осуществления настоящего изобретения устройство может представлять собой автоинжектор для подкожного введения, который содержит фиксированную дозу ингибитора IL-6, предпочтительно антитела против рецептора IL-6, и более предпочтительно сатрализумаба, как описано в настоящем описании, в фармацевтически приемлемом наполнителе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения устройство, такое как предварительно заполненный шприц и автоинжектор, может содержать 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг сатрализумаба.

В настоящем изобретении этикетка или вкладыш в упаковку указывают, что фармацевтическая композиция или лекарственное средство используются для лечения определенного состояния. Кроме того, промышленное изделие может включать (а) первый контейнер с содержащейся в нем композицией, причем композиция содержит ингибитор IL-6, предпочтительно антитело против рецептора IL-6 и более предпочтительно сатрализумаб, как описано выше; и (б) второй контейнер с содержащейся в нем композицией, причем композиция содержит дополнительный терапевтический агент. Промышленное изделие в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения может дополнительно содержать вкладыш в упаковку, указывающий, что композиции можно использовать для лечения конкретного состояния. В другом варианте или дополнительно изделие также может содержать второй (или третий) контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Он также может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

Вкладыш в упаковку

Термин «вкладыш в упаковку» используют для обозначения инструкций, обычно включенных в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, применении, комбинированной терапии, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся использования таких терапевтических продуктов.

Фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению может быть разработано для получения лиофилизированных составов или растворов путем смешивания, при необходимости, с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями и т.п. Подходящие фармацевтически приемлемые носители и разбавители включают, например, стерилизованную воду, физиологический раствор, стабилизаторы, эксципиенты, антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота), буферы (например, на основе фосфата, цитрата, гистидина и других органических кислот) антисептики, поверхностно-активные вещества такие как ПЭГ и Твин), хелатирующие агенты (такие как ЭДТА) и связующие вещества.

Другие полипептиды с низкой молекулярной массой, белки, такие как сывороточный альбумин, желатин и иммуноглобулины, аминокислоты, такие как глицин, глютамин, аспарагин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, метионин, аргинин и лизин, сахара и углеводы, такие как полисахариды и моносахариды. и сахарные спирты, такие как маннит и сорбит, также могут быть в составе. При приготовлении водного раствора для инъекции можно использовать физиологический раствор и изотонические растворы, содержащие глюкозу и другие адъюванты, такие как D-сорбит, D-манноза, D-маннит и хлорид натрия; и соответствующие солюбилизаторы, такие как спирт (например, этанол), полиспирты (такие как пропиленгликоль и ПЭГ) и неионогенные поверхностно-активные вещества (такие как полисорбат 80, полисорбат 20, поллоксамер 188 и НСО-50) могут использоваться в комбинации. Путем смешивания гиалуронидазы с препаратом можно подкожно вводить больший объем жидкости (*Expert Opin. Drug Deliv.* 2007, 4(4): 427-40). Кроме того, шприцы могут быть предварительно заполнены фармацевтической композицией по настоящему изобретению. Составы растворов можно приготовить по способу, описанному в WO2011/090088.

При необходимости фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению может быть инкапсулировано в микрокапсулы (например, изготовленные из гидроксиметилцеллюлозы, желатина и поли(метилметакрилата)) или включено в коллоидные системы доставки лекарственного средства (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) (см., например, «Remington's Pharmaceutical Science, 16th edition», Oslo (1980)). Также известны

способы получения фармацевтических агентов в виде фармацевтических агентов с контролируемым высвобождением, и такие способы можно применять к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению (Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 1981, 15: 267-277; Langer, *Chemtech.* 1982, 12: 98-105; US 3773919; патентная заявка EP 58481; Sidman et al., *Biopolymers* 1983, 22: 547-556; EP 133988).

Антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, можно вводить пациенту любым подходящим путем. Например, его можно вводить пациенту внутривенно, путем болюсной инъекции или путем непрерывной инфузии, внутримышечно, внутривенно, интрацеребрально, чрескожно, подкожно, внутрисуставно, сублингвально, внутрисиновиально, перорально, путем ингаляции, местно или наружно, в течение определенного периода времени. Предпочтительно внутривенное введение или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, вводят субъекту подкожно.

Все упоминания публикаций предшествующего уровня техники, цитируемые в настоящем изобретении, включены в него в виде ссылок.

Примеры

Ниже настоящее изобретение поясняется примерами, которые никоим образом не ограничивают его.

Пример 1. Получение сатрализумаба (SA237)

Антитело с международным непатентованным наименованием сатрализумаб (также обозначаемое SA237), которое представляет собой антитело к рецептору IL-6, описанное в патенте WO2010/035769 как содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (SEQ ID NO: 3 в настоящем описании) и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 (SEQ ID NO: 4 в настоящем описании)), получают согласно описанию, приведенному в этом патенте. Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи показана в SEQ ID NO: 1, а аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи показана в SEQ ID NO: 2. С использованием полученного антитела получают

препарат для подкожного введения способом, описанным в патенте WO2011/090088.

Пример 2. Фаза III, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование

5 1. Схема исследования

1.1 ОБЩАЯ СХЕМА

1.1.1 Обзор схемы исследования

Настоящее рандомизированное двойное слепое (ДС) плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы предназначено для
10 оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба по сравнению с плацебо в качестве монотерапии или в дополнение (дополнительно) к исходному уровню/ фоновой IST для профилактики рецидивов MOGAD.

Исследование включает период скрининга продолжительностью до 28 дней
15 и период ДС терапии.

В течение периода скрининга оценивают право индивидуумов на участие в исследовании.

В этом исследовании участвует около 152 пациентов с MOGAD во всех учреждениях на всеобщем этапе регистрации.

20 Схема исследования представлена на Фиг. 1.

1.1.2 Период двойной слепой терапии (ДС)

В течение периода ДС терапии участников рандомизируют в пропорции 1:1 для получения либо сатрализумаба (60, 120 или 180 мг в зависимости от массы
25 тела), либо плацебо в качестве монотерапии, либо дополнительной терапии к исходной/фоновой IST, используемой для профилактики рецидивов MOGAD.

Рандомизацию стратифицируют на основе следующего:

- Использование базовых/фоновых IST
- Область

30 При слепом исследовании препарата всем участникам его вводят подкожно на 0-й, 2-й, 4-й неделях и далее каждые 4 недели до конца периода ДС терапии.

Промежуточный фармакокинетический анализ

Промежуточный анализ фармакокинетических (ФК) данных проводят в течение периода ДС терапии.

Цель промежуточного анализа – подтвердить, что достигнутое воздействие сатрализумаба (и прогнозируемая занятость рецепторов [ЗР]) находится в пределах заданного диапазона. На основании результатов промежуточного ФК-анализа и заранее определенных критериев доза исследуемого препарата может
5 быть увеличена, если это необходимо для достижения заданных концентраций (см. Раздел 1.3).

Базовая/фоновая иммуносупрессивная терапия (IST)

Базовая/фоновая иммуносупрессивная терапия, одобренная в этом исследовании, представляет собой AZA, MMF, базовый OCS с определенным
10 протоколом снижением OCS в исследовании, а также комбинацию AZA или MMF и базового OCS с определенным протоколом снижением OCS в исследовании.

Участники должны оставаться на постоянной дозе AZA или MMF на протяжении всего периода ДС терапии (за исключением снижения дозы или
15 прекращения лечения по соображениям безопасности, см. Раздел 3.2.1.1).

1.1.3 Диагностические критерии рецидивов MOGAD

Рецидив MOGAD, как определено в этом исследовании, означает возникновение новых или ухудшающихся острых неврологических симптомов с объективными изменениями (клиническими данными или признаками) при
20 клиническом (неврологическом и офтальмологическом) обследовании, которые сохраняются более 24 часов, что подтверждено исследователем. Симптомы должны быть связаны с MOGAD, то есть необходимо исключить сопутствующие клинические факторы (например, лихорадку, инфекцию, травму, изменение настроения, побочные реакции на лекарства или другие неврологические
25 расстройства). Приступы MOGAD могут поражать четыре основные области CNS, приводя к соответствующим клиническим синдромам (признакам, проявлениям или фенотипам):

- зрительный нерв, что приводит к невриту зрительного нерва,
- спинной мозг, что приводит к поперечному миелиту,
- 30 -- ствол головного мозга и/или мозжечок, что приводит к синдрому ствола головного мозга/мозжечка,
- головной мозг, что приводит к острому диссеминированному энцефаломиелиту (ADEM) или другим синдромам головного мозга, совместимых

с демиелинизацией (опухолевидные поражения, заболевания коры головного мозга с судорогами).

Эти области могут поражаться одновременно во время приступа (например, приступ может состоять из одновременного неврита зрительного нерва и поперечного миелита или неврита зрительного нерва и ADEM).

Диагностика рецидивов MOGAD (см. Таблицу 1) в четырех соответствующих доменах/областях CNS (зрительный нерв, спинной мозг, ствол головного мозга и/или мозжечок, головной мозг) основывается на критериях, которые включают:

- 10 -- описание новых или ухудшающихся острых неврологических симптомов, сохраняющихся более 24 часов,
- результаты медосмотра (включая неврологические системы) и жизненно важные показатели,
- баллы по системе функционального осмотра (FSS) по расширенной
- 15 шкале статуса инвалидности (EDSS), определенные независимым экспертом,
- результаты офтальмологического обследования, включая
- высококонтрастную остроту зрения (HCVA) и низкоконтрастную остроту зрения (LCVA), оценку относительного афферентного зрачкового дефекта (RAPD) и
- внешний вид диска зрительного нерва (наличие нового отека диска зрительного
- 20 нерва) по определению независимого эксперта,
- данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием всей нервной системы.

Доказательства по крайней мере одного соответствующего активного поражения нервной оси методом МРТ используют для подтверждения в случаях, когда клинические данные сомнительны или неспецифичны.

В основе приступов неврита зрительного нерва находятся изменения наилучшей коррекции при высокой контрастности (BCVA) в сочетании с дополнительными клиническими признаками, к которым относятся изменения LCVA, RAPD (в частности, новый RAPD в пораженном глазу или потеря RAPD в парном глазу) или новый отек диска зрительного нерва в пораженном глазу. Потребуется МРТ для демонстрации наличия активного поражения переднего зрительного пути, если дополнительные клинические признаки отсутствуют или сомнительны, а также в ситуациях, когда численная оценка остроты зрения

участника во время визита, предшествующего рецидиву, не превышает числа пальцев на одной руке.

5 Приступы поперечного миелита основаны на изменении пирамидных, сенсорных или FSS кишечника и мочевого пузыря EDSS, на которые может повлиять данный тип приступа. В более легких случаях миелита для подтверждения требуется выявление активного поражения на МРТ спинного мозга.

10 Для приступов, затрагивающих ствол головного мозга и/или мозжечок (синдром ствола мозга и/или мозжечка, совместимый с демиелинизацией), могут потребоваться изменения в стволе головного мозга и/или мозжечка по оценке FSS в сочетании с выявлением 1 или более соответствующего активного МРТ-поражения в стволе мозга и/или мозжечка.

15 Для приступов, затрагивающих головной мозг (мозговые синдромы, совместимые с демиелинизацией), могут потребоваться церебральные, сенсорные или пирамидные изменения по оценке FSS в сочетании с выявлением 1 или более соответствующих локальных активных поражений головного мозга по данным МРТ или критериев визуализации, специфичных для ADEM (Pohl et al. 2016).

Таблица 1. Критерии рецидива MOGAD

Синдром рецидива	Симптомы ^a (примеры)
Неврит зрительного нерва (односторонний или двусторонний ^b)	-- Затуманивание зрения, потеря зрения, слепые пятна в зрении -- Боль/дискомфорт в глазах или ретроорбитальном пространстве, возникающий или усиливающийся при движении глаз -- Трудности с контрастной чувствительностью -- Трудности восприятия цветов; объекты, особенно красные, кажутся «размытыми»
Поперечный миелит	-- Слабость \geq в 1 конечности -- Онемение и/или парестезии ниже шеи -- Дисфункция кишечника и желчного пузыря -- Глубокая, корешковая или нейропатическая боль -- Новый симптом Лермитта
Синдром ствола головного мозга и мозжечка, совместимого с демиелинизацией	-- Двоение в глазах -- Осциллопия -- Онемение лица -- Слабость лицевой мускулатуры

Синдром рецидива	Симптомы ^a (примеры)
	-- Потеря слуха -- Головокружение -- Дизартрия -- Дисфагия -- Нарушение координации
Синдромы головного мозга, совместимые с демиелинизацией	-- АДЕМ: множественные неврологические симптомы И энцефалопатия (изменения в сознании)
	-- Другие синдромы головного мозга: множественные неврологические симптомы
	-- Другие синдромы головного мозга: впервые возникший припадок

^a Острое появление новых симптомов или ухудшение существующих симптомов, которые должны сохраняться в течение 24 часов и более.

5 ^b Диагностика двустороннего неврита зрительного нерва (ОН) требует наличия симптомов, основных клинических признаков и дополнительных диагностических требований в обоих глазах.

10 Новые или ухудшающиеся острые неврологические симптомы и клинические признаки, относящиеся к MOGAD, возникающие в течение 30 дней (или в течение 90 дней в случаях АДЕМ) от начала рецидива MOGAD, считают одним и тем же рецидивом. Повторное появление симптомов после начала неотложной терапии и несоответствие критериям нового рецидива представляет собой так называемый эпизод обострения MOGAD (Bruijstens et al. 2020b; Bruijstens et al. 2020c).

15 Диагноз последующих рецидивов и эпизодов обострения MOGAD для отдельного участника основывают на тех же критериях, что и первый рецидив MOGAD, и учитывают те же оценки.

Оценку рецидива следует проводить до начала любой неотложной терапии. Подробности см. в Разделе 4.1.1.

1.2 ОБОСНОВАНИЕ ПРОЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

20 1.2.1 Обоснование исследуемой популяции

25 В исследовании изучают эффективность и безопасность сатрализумаба у участников с MOGAD. Серопозитивность MOG-IgG при скрининге должна определяться с использованием анализа на основе клеток, поскольку это единственный тип анализа, который позволяет обнаружить антитела против MOG, имеющие отношение к заболеванию. Другие диагнозы с

перекрывающимися клиническими признаками, включая рассеянный склероз, должны быть исключены. В исследование планируют включать участников с оценкой EDSS от 0 до 6,5 и BCVA лучше чем 20/800 в обоих глазах при скрининге, у которых был хотя бы один документально подтвержденный рецидив MOGAD в течение 12 месяцев до скрининга или как минимум два приступа в течение последних 24 месяцев. Участники, вступившие в исследование на стабильной дозе AZA или MMF, должны были иметь приступ MOGAD во время приема базовой терапии. Отбор участников с MOGAD, у которых есть признаки недавней активности заболевания, считают целесообразным, чтобы позволить оценить эффект лечения сатрализумабом в короткие сроки и на небольшой исследуемой популяции.

1.2.2 Обоснование включения в исследование участников-подростков

Включение участников-подростков обосновывают несколькими аргументами. Во-первых, основной патогенез считается идентичным у детей и взрослых пациентов с MOGAD, обусловленный периферически продуцируемым анти-MOG-IgG, который вызывает демиелинизацию на фоне разрушения гематоэнцефалического барьера ГЭБ (Spadaro et al. 2018; Reindl and Waters 2019). Во-вторых, клинические фенотипы (типы приступов/рецидивов MOGAD) и течение заболевания у подростков и взрослых пациентов с MOGAD схожи. ADEM и другие виды поражения головного мозга встречаются значительно реже у пациентов (подростков и взрослых) старше 11 лет (Nasohen et al. 2018, Baumann et al. 2018). У этих пациентов наиболее частыми видами приступов являются неврит зрительного нерва и поперечный миелит, по отдельности или в сочетании. Возрастные фенотипические различия объясняются изменением экспрессии MOG на разных стадиях развития мозга и созревания CNS в детстве (Bruijstens et al. 2020a). В-третьих, основные виды лечения, включая неотложную терапию при приступах/рецидивах и постоянную/поддерживающую терапию для профилактики рецидивов, одинаковы у взрослых и детей с MOGAD.

Исследование III фазы требует, чтобы участники были надежны с точки зрения оценки инвалидности, боли и общего состояния здоровья. Подростков рассматривают как участников исследования, способных адекватно оценить свое состояние.

Сатрализумаб изучают у 9 пациентов-подростков с NMOSD в возрасте от 12 до <18 лет на момент получения информированного согласия (средний

возраст 15 лет), из которых 7 участников рандомизированы в период ДС лечения в исследовании BN40898 до даты окончания клинического исследования (CCOD) для первичной отчетности по эффективности и безопасности. Профиль безопасности сатрализумаба у этих педиатрических пациентов с NMOSD в целом соответствует профилю, наблюдаемому во взрослой популяции. Все побочные явления, зарегистрированные у участников-подростков, имеют легкую или среднюю степень тяжести и были преодолены. Ни один из участников-подростков не прекратил исследование из-за побочного явления. Данные, полученные у пациентов с NMOSD в возрасте от 12 до <18 лет, получавших взрослый режим дозирования (120 мг каждые 4 недели), показали, что экспозиция сатрализумаба существенно не отличается от таковой во взрослой популяции с учетом массы тела.

1.2.3 Обоснование выбора разрешенной базовой/фоновой терапии

В настоящее исследование III фазы включают участников, которые не получают поддерживающего лечения MOGAD (лечение для профилактики хронических рецидивов) в виде стабильной дозы AZA или MMF при субоптимальной профилактике рецидивов, или получают базовый уровень OCS, поскольку цель исследования состоит в том, чтобы набрать репрезентативную и обобщаемую популяцию на основании историй лечения.

1.2.4 Обоснование выбора контрольной терапии

В этом исследовании плацебо используют в качестве средства сравнения для предоставления объективных данных о безопасности и эффективности от участников, подвергшихся экспериментальной терапии. Не существует методов терапии MOGAD с профилем безопасности и эффективности, установленным в рандомизированных контролируемых интервенционных исследованиях. Кроме того, ретроспективные серии случаев убедительно свидетельствуют о том, что некоторые методы лечения, модифицирующие течение рассеянного склероза (применение ИФН-гамма, глатирамера ацетата, терифлуномида, диметилфумарата, кладрибина, финголимода, натализумаба и алемтузумаба) ухудшают течение заболевания (Cobo-Calvo et al. 2021). В отсутствие установленной эффективной терапии для предотвращения рецидивов MOGAD использование плацебо с исходными/фоновыми IST или без них считается приемлемым, особенно когда выбор активного препарата сравнения будет подразумевать использование одного препарата с недоказанной

эффективностью. Будет разрешено использование базовой/фоновой терапии во избежание отказа от лечения, которое обычно используют не по назначению для профилактики рецидива MOGAD.

1.2.5 Обоснование выбора первичной конечной точки

5 Первичную конечную временную точку от рандомизации до начала первого подтвержденного рецидива выбирают на основе нескольких факторов: рецидивирующего течения заболевания, неврологической инвалидности, вызванной исключительно приступом.

1.2.6 Обоснование выбора вторичной конечной точки

10 Годовая частота подтвержденных рецидивов MOGAD, годовая частота выраженных поражений на нейрооси по данным МРТ, доля участников, получающих неотложную терапию, и годовая частота госпитализаций пациентов (определяемых как пребывание более чем на одну ночь, за исключением госпитализаций для плановых процедур) выбраны в качестве вторичных
15 конечных точек для сравнения эффективности сатрализумаба и плацебо.

Предотвращение рецидивов и связанное с этим использование неотложной терапии, а также предотвращение госпитализаций в качестве меры получения медицинской помощи являются значимыми целями постоянного лечения пациентов с MOGAD.

20 Важность профилактики рецидивов подчеркивается тем фактом, что прогрессирование инвалидности в MOGAD считается исключительно связанным с приступом, а не обусловлено прогрессированием независимым от активности рецидива (Akaishi et al. 2021). Кроме того, МРТ CNS (всей нейрооси) является наиболее объективным доступным методом изучения степени и эволюции
25 патологии MOGAD.

1.2.7 Обоснование визита для последующей оценки рецидива

Визит ПОР планируют через 12 недель после визита ОР для оценки результатов признанных рецидивов MOGAD. 12-недельный период определяют на основе литературных данных, указывающих что большая часть
30 выздоровления после приступа/рецидива демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз и идиопатический демиелинизирующий неврит зрительного нерва, происходит в течение первых 3 месяцев (Kantarci et al. 2019, Galetta et al. 2015). Хотя полного выздоровления не ожидают у всех участников в течение 12-недельного периода, этот интервал также позволяет участникам

5 группы плацебо, у которых произошел подтвержденный рецидив, перейти на открытое применение сатрализумаба в течение относительно короткого периода с момента начала рецидива. Высокие дозы кортикостероидов с последующим снижением дозы OCS обычно используют для лечения приступов MOGAD и для предотвращения эпизодов обострений и рецидивов (Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018; Brujstiens et al. 2020c; Whittam et al. 2020a), следовательно, непрерывное использование преднизона/преднизолона до визита ПОР сводит к минимуму риск нового рецидива или обострения перед началом открытого лечения сатрализумабом у всех участников и позволяет последовательно оценить выздоровление после рецидива.

1.2.8 Обоснование оценки биомаркеров

15 В ходе исследования оценивают возможность биомаркеров способствовать описанию механизма действия сатрализумаба при MOGAD, получить доказательства активности сатрализумаба при MOGAD или расширить знания и понимание биологии заболевания MOGAD. Образцы исследовательских биомаркеров будут использовать в исследовательских целях для выявления биомаркеров пути и/или заболевания, включая, помимо прочего, те, которые отражают нейровоспаление, повреждение CNS, активность заболевания или иммунный фенотип пациента.

20 Образцы фармакодинамических (ФД) биомаркеров собирают для оценки взаимодействия с мишенями (например, IL-6 и sIL-6R) в ответ на лечение сатрализумабом.

1.2.9 Обоснование графика сбора фармакокинетических проб

25 Образцы для оценки концентрации сатрализумаба в сыворотке отбирают перед каждым введением исследуемого препарата для изучения фармакокинетики сатрализумаба в популяции пациентов с MOGAD. Эта оценка включает влияние ряда независимых переменных (например, пола, расы, возраста и массы тела) на фармакокинетику сатрализумаба, а также взаимосвязь между воздействием и ФД, эффективностью, иммуногенностью и конечными точками безопасности для обоснования рекомендуемой дозы сатрализумаба в популяции пациентов с MOGAD. Фармакокинетические оценки также будут использовать для промежуточного фармакокинетического анализа для подтверждения соответствующих доз сатрализумаба в популяции пациентов с MOGAD.

1.2.10 Обоснование промежуточного фармакокинетического анализа

Данные ФК и ФД сатрализумаба, собранные в ходе исследования I фазы у пациентов с ревматоидным артритом, используют для выбора дозы для исследований III фазы у пациентов с NMOSD (120 мг каждые 4 недели), и
5 показано, что этот режим безопасен и эффективен. Хотя предполагают, что ФК сатрализумаба у пациентов с MOGAD аналогична таковой у пациентов с NMOSD, куратор учитывает, что возможны популяционные различия в фармакокинетике сатрализумаба. Таким образом, проект III фазы MOGAD предусматривает промежуточный анализ фармакокинетических данных, чтобы
10 гарантировать, что участники достигают целевых экспозиций (на основе тех, которые связаны с почти максимальной ОР у пациентов с NMOSD), в то время как спонсор по-прежнему действует «вслепую», сохраняя целостность этого ключевого исследования.

1.2.11 Обоснование сбора проб на иммуногенность

15 Антитела к лекарству обнаружены у значительной части пациентов с NMOSD, включенных в исследования III фазы. Хотя влияние антител к лекарству на ФК наблюдалось, польза от лечения не изменилась.

Образцы сыворотки на антитела к лекарству отбирают параллельно с образцами для анализа ФК с целью оценки частоты возникновения и профиля титра-времени антител к лекарству APLS в популяции пациентов с MOGAD, а также влияния на воздействие сатрализумаба, безопасность и эффективность. Данные APLS будут включены в слепой обзор фармакокинетических данных на 8-й неделе с целью интерпретации данных о концентрации сатрализумаба в
20 дополнение к последующему анализу на основе полного набора данных исследования.
25

1.2.12 Обоснование выбора факторов стратификации

Рандомизацию стратифицируют для сопутствующей IST на исходном уровне и в регионе. Эти факторы выбирают, чтобы сбалансировать распределение групп лечения, и ожидают, что они будут иметь прогностическую
30 ценность для первичной конечной точки. Использование сопутствующей IST включено для учета потенциальных различий в эффективности и безопасности в зависимости от лечения. Регион включен для учета возможных региональных различий.

1.3 ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДОЗЫ И СХЕМЫ

В этом исследовании используют дозирование по весу путем подкожной инъекции для изучения эффективности и безопасности сатрализумаба при MOGAD, как показано в Таблице 2.

5 Таблица 2. Режим дозирования по настоящему изобретению на III фазе исследования сатрализумаба для лечения MOGAD

Исходная масса тела	Дозы и режимы
$\geq 20 - <40$ кг	60 мг вводят в 0, 2 и 4 неделю и затем каждые четыре недели в виде подкожной инъекции
$\geq 40 - 100$ кг	120 мг вводят в 0, 2 и 4 неделю и затем каждые четыре недели в виде подкожной инъекции
> 100 кг	180 мг вводят в 0, 2 и 4 неделю и затем каждые четыре недели в виде подкожной инъекции

10 Режим дозирования основан на сочетании источников информации, включая ФК, ФД и данные о безопасности сатрализумаба, для первоначальной разработки при NMOSD.

15 Режим фиксированной дозы 120 мг, изученный в исследованиях III фазы при NMOSD, связан с высокой прогнозируемой средней минимальной оценкой рецидива (ОР) (95% или более) при равновесных значениях ($OP_{tr,ss}$) у большинства участников и проявил себя безопасным и эффективным во всех

20 весовых группах. Учитывая ожидаемую аналогичную целевую экспрессию в случае MOGAD, ожидают, что воздействие, аналогичное воздействию при NMOSD, будет эффективным и при MOGAD.

25 Те немногие пациенты с NMOSD, у которых прогнозировались значения $RO_{tr,ss} < 80\%$, обычно имеют исходную массу тела > 100 кг, и хотя профиль безопасности одинаковый во всех группах по массе тела, экспозиции у самых легких участников превышают дозы, необходимые для поддержания около - максимального значения $OP_{tr,ss}$. Поэтому куратор выполняет моделирование с использованием существующей модели рорПК (на основе данных о здоровых добровольцах и пациентах с NMOSD), чтобы оценить дозу, необходимую для

30 достижения одинаковых, близких к максимальным значений $OP_{tr,ss}$ для пациентов с MOGAD в ожидаемом диапазоне массы тела, максимизируя потенциал эффективности. Применение существующей модели оценки рецидивов (ОР) для этой цели считают целесообразным, учитывая что цель

одинакова для симптомов в обоих случаях (NMOSD и MOGAD), и для MOGAD ожидают аналогичное выражение цели.

Эти моделирования (см. Фиг. 2) показывают, что предлагаемые схемы дозирования с учетом массы тела, как ожидается, позволят достичь аналогичных медианных значений максимальной равновесной концентрации лекарственного средства в плазме и минимальной концентрации при равновесных значениях, как и те, которые наблюдались в исследованиях III фазы NMOSD, которые были связаны с почти максимальной ОР на протяжении всего интервала дозирования. Диапазон прогнозируемых воздействий у участников весом > 100 кг, получающих 180 мг, не превышает максимальных воздействий, достигнутых в исследованиях III фазы в случае NMOSD, и, следовательно, остается в пределах существующего покрытия воздействия-безопасности. И наоборот, ожидается, что прогнозируемые дозы для режима 60 мг у пациентов весом $20- < 40$ кг будут достаточными для поддержания высокого целевого воздействия в течение дозового интервала и предотвращения ненужной передозировки.

Как описано, при определении начальных доз в этом исследовании III фазы предполагают, что фармакокинетика сатрализумаба при MOGAD аналогична таковой при NMOSD. Однако куратор учитывает, что возможны популяционные различия, о чем свидетельствуют более высокие значения общего клиренса (CL) у здоровых добровольцев по сравнению с популяцией NMOSD (ковариатное значение [95% CL] 95,8% [67,5, 124,1]). Таким образом, предполагаемый дизайн исследования предусматривает промежуточный анализ фармакокинетических данных (см. Разделы 1.2.10 и 5.4.1).

Моделирование с использованием существующей модели popPK применяют для определения альтернативных доз в случае, если первоначально предложенные дозы не достигают целевого уровня воздействия. В случае, если значения CL при MOGAD отражают значения у здоровых добровольцев (выше чем в популяции NMOSD), и следовательно, целевые воздействия не достигаются, вариантом адаптации дозы является увеличение дозы до заранее определенного значения режима дозирования 120 мг, 180 мг и 240 мг для участников с массой тела менее 40 кг, 100 кг или менее и более 100 кг соответственно.

В любом случае выбранный режим дозирования связывают с воздействиями, которое существенно не превышает существующий уровень безопасности воздействия, основанный на исследованиях NMOSD.

5 Параметры ФК у пациентов-подростков с NMOSD аналогичны таковым у взрослых пациентов, а прогнозируемые воздействия, возникающие в результате предлагаемого режима дозирования по массе тела, подтверждаются существующим профилем безопасности, установленным в исследованиях III фазы у взрослых и подростков с NMOSD, получавших лечение фиксированной дозой 120 мг.

10 1.4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦА ИССЛЕДОВАНИЯ

Участника считают завершившим участие в исследовании, если он или она прошли все периоды исследования.

15 Конец этого исследования определяют как дату последнего визита последнего участника исследования или дату получения последней точки данных, необходимой для SFU, от последнего участника, в зависимости от того, что наступит позже. Ожидают, что окончание исследования произойдет через 2,5 года после окончания событийно-ориентированного ДС периода лечения. Кроме того, куратор может принять решение о прекращении исследования в любое время.

20 1.5 ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ УЧАСТИЯ

Предполагают, что участники будут оставаться в периоде ДС лечения до 44 месяцев.

2. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

25 В этом исследовании задействованы около 152 участников с MOGAD. Число участников может быть увеличено в зависимости от результатов промежуточного ФК анализа (см. Раздел 5.4.1).

2.1 КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Участники имеют право быть включенными в исследование только в том случае, если применяют следующие критерии:

30 -- Участники в возрасте 12 лет и старше на момент подписания формы информированного согласия.

-- Для участников-подростков: форма информированного согласия на участие в исследовании, подписанная родителями или законным опекуном, и согласие, полученное в соответствии с местными требованиями.

-- Подтвержденный диагноз MOGAD, соответствующий следующим критериям:

- Задokumentировано 2 или более приступа MOGAD (первый приступ и как минимум 1 рецидив), для которых характерны следующие проявления/синдромы: неврит зрительного нерва; поперечный миелит; ADEM; другой синдром головного мозга, ствола головного мозга или мозжечка, совместимый с демиелинизацией; и любая комбинация вышеперечисленного.

5
10
15
20
25
30

- Диагностика приступов MOGAD на основании появления новых или ухудшения острых неврологических симптомов с объективными изменениями при неврологическом и/или офтальмологическом обследовании (клинические признаки или данные МРТ в соответствующих областях CNS [это зрительный нерв, спинной мозг, ствол головного мозга, мозжечок и/или головной мозг] или и то, и другое), которые сохранялись более 24 часов, и

- Положительный результат сыворотки на MOG-IgG по данным клеточного анализа, и

- Исключение альтернативных диагнозов, в том числе MS.

-- Подтвержденная положительная реакция сыворотки на MOG-IgG при скрининге по оценке центральной лаборатории.

-- Масса тела 20 кг или более при скрининге.

-- Оценка EDSS составляет 0-6,5 при скрининге.

-- BCVA лучше 20/800 для обоих глаз при скрининге.

-- В анамнезе 1 или более рецидива MOGAD за 12 месяцев до скрининга или 2 или более приступа (может включать первый приступ) за 24 месяца до скрининга.

Рецидив определяют как новый клинический эпизод (новые или ухудшающиеся, острые симптомы и клинические признаки, которые могут сопровождаться МРТ-подтвержденной острой демиелинизацией), возникающий по крайней мере через 30 дней (90 дней, если последний приступ был ADEM) после последнего приступа.

-- Участники, которые либо не получали постоянной IST по поводу MOGAD на момент скрининга, либо получали постоянное лечение AZA, MMF, OCS или комбинацией AZA или MMF и OCS до скрининга.

-- Нет противопоказаний в отношении кортикостероидов и хотя бы к одному из двух других методов неотложной терапии (IVIg или PLEX).

5 -- Отсутствие препятствий для проведения МРТ (например, гиперчувствительность к Gd-содержащим контрастным веществам для МРТ, имплантированные кардиостимуляторы, дефибрилляторы или другие металлические предметы на теле или внутри него, которые ограничивают проведение МРТ).

-- Для женщин детородного возраста: участники, которые соглашаются воздерживаться (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или использовать адекватную контрацепцию в течение периода лечения и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы сатрализумаба.

10 2.2 КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии исключения, относящиеся к MOGAD

Участники исключаются из исследования, если к ним применим какой-либо из следующих критериев:

-- Наличие AQP4-IgG в сыворотке

15 -- История энцефалита, не связанного с MOGAD, включая энцефалит против N-метил-d-аспаратного рецептора (NMDAR), определяемый наличием антител против NMDAR в спинномозговой жидкости

20 -- Последовательности МРТ, типичные для рассеянного склероза, присутствуют на МРТ головного мозга при скрининге по оценке центрального считывающего центра

-- Участники, у которых произошел рецидив MOGAD в течение 12 недель до исходного уровня, если их EDSS не равен 0 при скрининге

25 -- Любое сопутствующее заболевание, кроме MOGAD, которое может потребовать лечения IST, или OCS, или внутривенными кортикостероидами в дозах > 20 мг эквивалента преднизолона в день в течение > 21 день во время исследования.

30 Критерии исключения, связанные с предыдущим или сопутствующим лечением. Участники, которые соответствуют любому из следующих критериев, связанных с использованием предыдущего или сопутствующего лечения, будут исключены из исследования:

-- IVIg в течение 4 недель до скрининга

-- PLEX в течение 4 недель до скрининга

-- OCS, AZA или MMF в течение 4 недель до скрининга (если не продолжать в качестве исходной/фоновой IST в исследовании)

- Такролимус или циклоспорин в течение 6 недель до скрининга
- Агенты, истощающие В-клетки, включая RTX и окрелизумаб, в течение 6 месяцев до исходного уровня
- Метотрексат в течение 3 месяцев до скрининга
- 5 -- Неонатальные антагонисты Fc-рецепторов в течение 6 месяцев до скрининга
- Циклофосфамид внутривенно в течение 6 месяцев до скрининга
- Ингибиторы комплемента (например, экулизумаб) в течение 6 месяцев до скрининга
- 10 -- Глатирамера ацетат и бета-интерферон в течение 1 месяца до скрининга
- Фумараты (эфиры фумаровой кислоты) в течение 2 месяцев до скрининга
- Терифлуномид в течение 2 лет до скрининга, за исключением случаев, когда концентрация терифлуномида в сыворотке/плазме составляет $< 0,020$ мкг/мл (< 20 нг/мл) до скрининга в результате ускоренной процедуры выведения
- 15 терифлуномида с помощью холестирамина или активированного угля согласно местной инструкции по применению
- Другие методы лечения, модифицирующие течение рассеянного склероза, включая натализумаб и модуляторы рецепторов S1P (например, финголимод, сипонимод, озанимод), в течение 6 месяцев до скрининга
- 20 -- Ингибирующая IL-6 терапия (например, тоцилизумаб) в любое время
- Тотальное облучение тела, трансплантация костного мозга и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в любое время
- Агенты, истощающие Т-клетки, включая, помимо прочего, алемтузумаб, в любое время
- 25 -- Моноклональные антитела против стимулятора В-лимфоцитов (например, белимумаб) в любое время
- Кладрибин, митоксантрон или пероральный циклофосфамид в любое время
- Лечение любым исследуемым препаратом в течение 24 недель или 5
- 30 периодов полувыведения исследуемого препарата до скрининга (в зависимости от того, что дольше).

Если проводится повторный тест, последнее значение повторного теста перед рандомизацией должно соответствовать критериям исследования.

3. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ (ТЕРАПИЙ) И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Исследуемое лечение определяется как любое исследуемое лечение, продаваемый продукт, плацебо или медицинское устройство, предназначенное для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования.

Исследуемый препарат предоставляет куратор в виде предварительно заполненных шприцов (ПЗШ) для подкожной инъекции, соответствующих 120 мг сатрализумаба. Плацебо ПЗШ идентично по виду ПЗШ с сатрализумабом, но не содержит активного ингредиента сатрализумаба. По внешнему виду и упаковке он идентичен сатрализумабу.

3.1 ПРИМЕНЯЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период ДС лечения участники получают сатрализумаб или плацебо на 0, 2, 4 неделе (нагрузочные дозы), а затем в поддерживающих дозах каждые 4 недели. Доза исследуемого препарата будет определяться на основе массы тела. Участники будут получать сатрализумаб в зависимости от массы тела в дозе 60 мг (менее 40 кг), 120 мг (от 40 до 100 кг) или 180 мг (более 100 кг).

Исследуемый препарат вводят во время посещения учреждения путем подкожной инъекции в брюшную или бедренную область после выполнения всех других процедур, связанных с исследованием.

Доза может быть изменена на основании результатов промежуточного ФК-анализа (см. раздел 1.2.10, раздел 5.4.1).

3.2 СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

3.2.1 Разрешенная терапия

Как правило, исследователи могут контролировать уход за субъектом (включая его имеющееся ранее состояние) посредством использования поддерживающей терапии по клиническим показаниям и в соответствии с местной стандартной практикой, за исключением запрещенных методов лечения и с учетом превентивных методов лечения.

3.2.1.1 Исходное/фоновое иммуносупрессивное лечение

Разрешено фоновое лечение любым из перечисленных ниже препаратов.

-- AZA:

-- MMF:

4. ОЦЕНКИ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

4.1.1 Оценка рецидива

5 Перед началом исследования участников обучают признакам и симптомам, которые могут указывать на потенциальный рецидив неврита зрительного нерва, миелита или рецидива, затрагивающего любую другую область CNS, и инструктируют о необходимости запомнить время начала и длительность проявления симптомов, связанных с потенциальным рецидивом, также предлагают немедленно связаться с центром исследования, если у них возникнут
10 такие симптомы.

 Отмечаемый эпизод и соответствующие данные по оценке рецидива, включая приводимые ниже, представляют в экспертный комитет (СЕС) независимо от оценки лечащего исследователя о том, соответствует ли потенциальный рецидив критериям рецидива MOGAD, определенным в
15 протоколе:

 -- Описание новых или ухудшающихся неврологических симптомов, сохраняющихся более 24 ч.

 -- Результаты медицинского осмотра (включая неврологические системы) и жизненно важные показатели.

20 -- FSS по EDSS по оценке независимого эксперта.

 -- Результаты офтальмологического обследования, включая высококонтрастную остроту зрения (HCVA) и низкоконтрастную остроту зрения (LCVA), оценку относительного афферентного зрачкового дефекта (RAPD) и внешний вид диска зрительного нерва (наличие нового отека диска зрительного
25 нерва) по оценке независимого эксперта.

 -- MPT с Gd всей нервной оси.

 В течение периода ДС лечения независимый экспертный комитет (СЕС) рассмотрит данные, полученные во время визита для оценки рецидива (ОР), и вынесет решение, соответствует ли зарегистрированный эпизод критериям
30 рецидива MOGAD и является ли рецидив MOGAD, способствующим первичной конечной точке. Экспертный комитет (СЕС) сможет запросить дополнительную информацию для помощи в оценке сообщенного эпизода, если сочтет это необходимым.

4.1.2 Оценка функциональных систем и расширенная шкала оценки статуса инвалидности

Расширенную шкалу статуса инвалидности (EDSS) и связанные с ней баллы по системе функциональной оценки (FSS) обеспечивают систему количественной оценки инвалидности и мониторинга изменений уровня инвалидности с течением времени. Баллы по семи функциональным системам (зрительной, стволовой, пирамидная, мозжечковая, сенсорная, функциональные системы кишечника и мочевого пузыря, а также церебральная) используют для: 1) определения определенных типов рецидивов MOGAD (см. раздел 1.1.3, табл. 1), 2) оценки тяжести рецидивов MOGAD и 3) оценки восстановления после рецидива/остаточной инвалидности после рецидива. EDSS используют для оценки восстановления после рецидива/остаточной инвалидности после рецидива.

Оценку FSS/EDSS проводит независимый эксперт, сертифицированный платформой Neurostatus (т.е. не лечащим исследователем). По возможности один и тот же эксперт должен проводить оценку EDSS/FSS участника на протяжении всего исследования.

4.1.3 Офтальмологическое обследование

Офтальмологическое обследование будет состоять из HCVA и LCVA, оценки RAPD и осмотра глазного дна для оценки внешнего вида диска зрительного нерва.

Офтальмологические оценки проводит независимый эксперт (т. е. не лечащим исследователем), например, офтальмологом, оптометристом или другим сотрудником учреждения, имеющим соответствующую подготовку и опыт. По возможности, для каждого участника все офтальмологические оценки должны проводиться одним и тем же независимым экспертом на протяжении всего исследования.

4.1.3.1 Оценка относительного афферентного зрачкового дефекта

В целях данного исследования относительный афферентный зрачковый дефект (RAPD) оценивают с помощью теста качающегося света – метода обнаружения различий между двумя глазами в том, как зрачки реагируют на свет, попадающий в один глаз одновременно.

Тест на RAPD используют для оценки односторонней или асимметричной дисфункции зрительного нерва (оптической нейропатии). Физиологической

основой теста является зрачковый световой рефлекс, который является согласованным, т.е. яркий свет, попадающий в один глаз, приведет к одинаковому сужению обоих зрачков. RAPD присутствует, если начальное согласованное сужение зрачков больше, чем первоначальное прямое сужение зрачков. Результаты RAPD будут сообщаться как наличие или отсутствие RAPD в каждом глазу.

4.1.3.2 Исследование глазного дна для оценки отека диска зрительного нерва

Офтальмоскопию выполняют для оценки наличия отека диска зрительного нерва.

4.1.4 Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ головного мозга (без Gd) требуется при скрининге, прежде всего, для исключения участников с особенностями визуализации, которые весьма специфичны для рассеянного склероза (MS).

4.2 Фармакокинетика (ФК)

Образцы сыворотки для ФК собирают для измерения концентрации сатрализумаба в сыворотке.

Образцы могут быть собраны в дополнительные моменты времени в ходе исследования, если это оправдано и согласовано между исследователем и куратором.

Инструкции по сбору и обращению с биологическими образцами предоставляет куратор. Записывают фактическую дату и время (24-часовое время) каждого образца.

Образцы используют для оценки фармакокинетики сатрализумаба. Образцы, собранные для анализа концентрации сатрализумаба (сыворотки), также можно использовать для оценки аспектов безопасности или эффективности, связанных с проблемами, возникающими во время или после исследования.

4.3 Фармакодинамика (ФД)

См. Раздел 4.4 для получения информации о биомаркерах ФД.

4.4 Оценка биомаркеров

Следующие образцы биомаркеров собирают, если это применимо, у участников на всех участках:

-- Образцы сыворотки для определения соответствия критериям скрининга: аутоантитела (MOG-IgG, AQP4-IgG)

-- Образцы сыворотки для измерения титров MOG-IgG с течением времени

-- Образцы сыворотки для измерения фармакокинетических биомаркеров:

5 IL-6 и sIL-6R

-- Образцы сыворотки, плазмы и крови для поисковых исследований биомаркеров.

Поисковые исследования биомаркеров могут включать, но ими не ограничиваются, следующие:

10 -- Изменения в иммунных клетках или их рецепторах (включая, помимо прочего, CD19+ В-клетки и CD3+ Т-клетки и/или Т- или В-клеточные рецепторы или другие маркеры) в крови

-- Изменения молекулярных биомаркеров, связанных с нейровоспалением, в сыворотке и/или плазме.

15 -- Изменения в РНК, связанные с нейровоспалением, проявлением заболевания или репертуаром иммунных клеток в крови

-- Изменения титров аутоантител, включая, помимо прочего, MOG-IgG в сыворотке.

4.5 Оценка иммуногенности

20 Антитела к сатрализумабу оценивают в образцах сыворотки, собранных у всех участников. Кроме того, образцы сыворотки следует собирать во время последнего визита у участников, которые прекратили лечение в рамках исследования или были исключены из исследования. Эти образцы будут протестированы куратором или уполномоченным куратором лицом.

25 Образцы сыворотки проверяют на наличие антител, связывающихся с сатрализумабом, и устанавливают титр подтвержденных положительных образцов. Другие анализы могут быть проведены для проверки стабильности антител к сатрализумабу и/или дополнительной характеристики иммуногенности сатрализумаба.

30 Обнаружение и характеристика антител к сатрализумабу проводят с использованием утвержденного метода анализа куратором или под его наблюдением.

Все образцы, собранные для обнаружения антител в связи с исследуемым лечением, также оценивают по концентрации сатрализумаба в сыворотке, чтобы можно было интерпретировать данные по антителам.

5 Антитела могут быть дополнительно охарактеризованы и/или оценены на предмет их способности нейтрализовать активность исследуемого лечения. Образцы могут храниться максимум 5 лет (или в соответствии с местным законодательством) после последнего посещения последним участником исследования учреждения, выбранного куратором, для получения дальнейшего анализа иммунных ответов на сатрализумаб.

10 4.6 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Участники исследования сообщают о полученных результатах наблюдений (PRO) и инструментах оценки, с помощью которых эти результаты получены, для оценки пользы лечения сатрализумабом или фармакоэкономических оценок в соответствии с инструкциями этих приборов.

15 Данные PRO собирают с помощью следующих инструментов оценки: NEI VFQ-25, EQ-5D-5L, SF-36v2 и SF-MPQ-2.

4.6.1 Методы сбора данных для оценки клинических результатов

20 Инструменты оценки PRO будут использоваться интервьюером в клинике в определенные моменты времени во время исследования. В клинике инструменты оценки применяют до любых других манипуляций с объектом, включая оценку безопасности и другие оценки, не связанные с PRO, заборы крови и проведения исследуемого лечения, когда это возможно. Инструменты оценки PRO не должны управляться независимым экспертом (экспертами).

25 Инструменты оценки PRO, переведенные на местный язык при необходимости, завершают с использованием электронного устройства, предоставленного куратором. Устройство будет предварительно запрограммировано таким образом, чтобы можно было вводить соответствующие инструменты оценки в каждый указанный момент времени. Во время визитов в клинику инструменты оценки PRO следует использовать, как
30 описано ниже:

-- Состояние здоровья участников не следует обсуждать до введения инструментов оценки.

-- Сайты должны управлять официальной версией каждого инструмента оценки, предоставленной куратором. Инструменты оценки нельзя копировать из протокола.

5 -- Сайты должны предоставлять участникам достаточно времени для завершения использования инструментов оценки, примерно 30-40 минут при каждом конкретном посещении.

-- Инструменты оценки следует собирать в тихом месте с минимальными отвлекающими факторами и помехами.

10 -- Участников следует проинструктировать отвечать на вопросы в меру своих возможностей; нет правильных или неправильных ответов.

-- Сотрудники сайта не должны интерпретировать или объяснять вопросы, но могут зачитывать вопросы дословно по запросу.

-- Участники не должны получать советы или помощь от других (например, членов семьи или друзей) при использовании инструментов оценки.

15 4.6.2 Описание инструментов оценки клинических результатов

4.6.2.1 Опросник 25 по зрительному функционированию Национального института глаз (NEI VFQ-25)

20 NEI VFQ-25 отражает восприятие участником функционирования органов зрения и качества жизни, связанного со зрением. Основной показатель включает 25 пунктов, которые включают 11 подшкал, связанных со зрением, и один пункт по общему состоянию здоровья (Mangione, et al. 2001). Суммарный балл и баллы по подшкалам варьируются от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на лучшее функционирование, связанное со зрением. Оценки по подшкалам включают общее зрение, боль в глазах, действия вблизи, действия на
25 расстоянии, социальное функционирование, психическое здоровье, ролевые трудности, зависимость, вождение, цветовое зрение и периферическое зрение. NEI VFQ-25 был проверен при неврите зрительного нерва в ходе исследования по лечению неврита зрительного нерва (Cole et al. 2000). Проведение NEI VFQ-25 в формате интервьюера занимает в среднем около 10 минут. Формат NEI
30 VFQ-25, администрируемый интервьюером, доступен в Национальном глазном институте (NEI), например, версия 2000 доступна в Интернете по адресу:
https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/vfq_ia.pdf.

4.6.2.2 EuroQol EQ-5D-5L

EQ-5D-5L – это проверенный опросник о состоянии здоровья для самостоятельного отчета, который используют для расчета показателя полезности состояния здоровья для применения в экономическом анализе здравоохранения (EuroQol Group 1990; Brooks 1996; Herdman et al. 2011; Janssen et al. 2013). В EQ-5D-5L есть два компонента: профиль состояния здоровья из пяти пунктов, который оценивает подвижность, уход за собой, обычную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию, а также визуальную аналоговую шкалу (VAS), которая измеряет состояние здоровья. EQ-5D-5L предназначен для регистрации текущего состояния здоровья участника. Опубликованные системы взвешивания позволяют создать единую совокупную оценку состояния здоровья участника. Выполнение EQ-5D-5L занимает около 3 минут. Его используют в данном исследовании для обоснования фармакоэкономических оценок. Руководство пользователя EQ-5D-5L можно получить в EuroQol Group, например, версия 3.0 доступна в Интернете по адресу: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>.

4.6.2.3 Осмотр состояния здоровья SF-36v2 (SF-36v2)

Шкала SF-36v2 представляет собой показатель результатов, сообщаемый пациентами, который оценивает качество жизни (QoL) участника, связанное со здоровьем (Ware and Sherbourne 1992). Этот опросник, состоящий из 36 пунктов, состоит из 8 частей: физическое функционирование (10 пунктов), ролевое-физическое (4 пункта), телесная боль (2 пункта), общее состояние здоровья (5 вопросов), жизнеспособность (4 пункта), социальное функционирование (2 пункта), ролевое-эмоциональное (3 пункта), психическое здоровье (5 пунктов) и дополнительный пункт, посвященный сообщаемому переходному состоянию здоровья. Срок отзыва SF-36v2 составляет 1 неделю, а изделия оцениваются по 3-, 5- и 6-бальной шкале Лайкерта. Более высокий балл указывает на лучшее состояние здоровья. Для составления SF-36v2 требуется около 10 минут. SF-36v2 предоставлен компанией QualityMetricIncorporated.

4.6.2.4 Краткий опросник МакГилла по боли (SF-MPQ-2)

Краткий опросник МакГилла по боли (SF-MPQ-2) представляет собой опросник PRO, состоящий из 22 пунктов, разработанный на английском языке (США) R. Melzack и многоинституциональной инициативой «Initiative on

Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)» для обеспечения комплексной оценки болевых симптомов как нейропатических, так и не нейропатических болевых состояний (Дворкин et al. 2009). Области, охватываемые этим опросником, включают постоянную боль (6 пунктов), периодическую боль (6 пунктов), нейропатическую боль (6 пунктов) и аффективные дескрипторы (4 пункта). Период отзыва — «в течение прошедшей недели», и каждый элемент имеет вариант ответа от 0 до 10, при этом «нет» (рядом с 0) служит одной привязкой, а «наихудший возможный» (рядом с 10) — в качестве другой привязки. Его можно оценивать с помощью глобальной оценки, оценки по домену или по элементам. Более низкий балл соответствует меньшей боли, а более высокий балл соответствует более сильной боли. Выполнение этой меры занимает примерно 10-15 минут.

5. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

5.1 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ

В этом исследовании сравнивают эффективность сатрализумаба (60 мг, 120 мг или 180 мг для участников с массой тела от 20 до менее 40 кг, от 40 до 100 кг или более 100 кг, соответственно) с плацебо у пациентов с MOGAD. Как сатрализумаб, так и плацебо можно назначать в дополнение к базовой терапии (см. Раздел 1.1).

Первичная конечная точка означает время до первого признанного рецидива (ВППР) во время ДС терапии.

Время до вынесения решения о рецидиве и связанное с ним соотношение рисков (HR) между группой сатрализумаба и плацебо будут проверены на двустороннем уровне значимости альфа = 0,05.

Первичные и вторичные конечные точки будут проверены в иерархической последовательности, чтобы контролировать общую частоту ошибок типа I в рамках всего исследования при уровне значимости 5%.

Следующую основную гипотезу проверяют на превосходство сатрализумаба над плацебо на двустороннем уровне альфа = 0,05 с помощью двустороннего лог-рангового теста:

$$H_0: S_{\text{сатрализумаб}} = S_{\text{плацебо}} \quad \text{против} \quad H_1: S_{\text{сатрализумаб}} \neq S_{\text{плацебо}}$$

где $S_{\text{сатрализумаб}}$ и $S_{\text{плацебо}}$ относятся к функции выживания у участников, получавших $S_{\text{сатрализумаб}}$ и $S_{\text{плацебо}}$, соответственно. Метод Каплана-Мейера используют для оценки функций выживания и распределения ВППР для каждой

группы лечения. Визуальное описание различий между группами лечения представляют кривыми Каплана-Мейера.

Первичный анализ проводят на основе данных от всех рандомизированных участников, если корректировка дозы не требуется. В случае корректировки дозы в первичный анализ будут включены только участники, рандомизированные для скорректированной дозы. Для всех анализов эффективности участников рандомизируют (принцип «назначенное лечение»). Для анализа безопасности включают всех зарегистрированных участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

5.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Приблизительно 152 участника случайным образом распределяют на исследуемое лечение.

Целью данного исследования является оценка влияния сатрализумаба на ВППР в период ДС лечения по сравнению с лечением плацебо. Будут получены точечные и интервальные оценки истинного основного HR.

Размер выборки для данного исследования определяют в соответствии с первичной оценкой.

Рандомизацию стратифицируют по:

-- Сопутствующей IST

-- Области

5.3 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

План статистического анализа (SAP) завершают до блокировки базы данных для первичного анализа и он включает более техническое и подробное описание статистического анализа, описанного в этом разделе. Этот раздел представляет собой итог запланированного статистического анализа наиболее важных конечных точек, включая первичные и ключевые вторичные конечные точки.

5.3.1 Основные положения

Все анализы и система клинической информации (СКИ) проводят с двусторонним уровнем значимости 5%. Большинство анализов проводят для периода ДС лечения и периода лечения All Satra. Период лечения All Satra представляет собой период от первой дозы сатрализумаба до окончания исследования.

Для большинства анализов эффективности недостающие данные приписывают с помощью метода множественного приписывания на основе эталонных данных, если не указано иное. Более подробная информация о методе вменения будет представлена в плане статистического анализа SAP.

5 5.3.2 Первичная конечная точка

10 Первичной конечной точкой является время от рандомизации до первого возникновения рецидива MOGAD в период ДС лечения, определенное экспертным комитетом (СЕС). Получают точечные и интервальные оценки истинного основного HR. Схему оценки используют при разработке данного исследования (рабочая группа ICH, 2019 г.).

Кроме того, оценки эффекта лечения выражают как HR и 95% CIs с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Если функция выживания одинакова в обеих группах лечения, расчетное значение HR равно 1, в противном случае оно не равно 1.

15 Ожидают, что медиана ВППР не будет достигнута в этом исследовании на момент первичного анализа; следовательно, каждые 6 месяцев для описания распределения ВППР в дополнение к HR используют показатели без рецидивов, которых 95% HR.

20 Элементы первичной оценки определены ниже. Подход к первичному анализу и определению размера выборки соответствуют этой оценке.

Если участник отказывается от лечения, причина отказа будет классифицироваться как связанная с исследуемым препаратом или состоянием (SDCR) или не связанная с исследуемым препаратом или состоянием (NSDCR). Более подробную информацию об этой классификации представляют в SAP.
25 Первичное сравнение включает всех участников независимо от причины выхода из исследования, предполагая, что участники, которые вышли из исследования по причинам NSDCR, продолжали бы получать рандомизированное лечение, если бы они остались в исследовании.

30 Популяция: участники с MOGAD согласно критериями включения и исключения из исследования (см. Разделы 2.1 и 2.2).

Переменная первичной эффективности: подтвержденный рецидив.

Лечение: сатрализумаб против соответствующего плацебо

Промежуточные события:

-- Лечение неотложной терапией в связи с зарегистрированным эпизодом, который не является признанным рецидивом: тактика лечения

5 -- Лечение неотложной терапией до оценки критериев окончательного рецидива (BCVA, FSS/EDSS, MPT или других): тактика лечения

-- Выход из исследуемого лечения:

- Выход SDCR из исследуемого лечения: тактика лечения, при наличии используют данные SFU.

10 - Выход NSDCR из исследуемого лечения: гипотетически, пациенты будут подвергаться цензуре при выходе.

-- Прерывание лечения: тактика лечения

Суммарный показатель: ВППР в течение периода ДС лечения БД (оценки Каплана-Мейера, HR и 95% CI для сравнения лечения на основе модели пропорциональных рисков Кокса и логарифмического критерия [р-значение]).

15 ВППР определяют как время от рандомизации до первого случая подтвержденного рецидива в течение ДС периода. Пациенты, у которых не возникло рецидива, будут подвергнуты цензуре в день проведения первичного анализа или при выходе из исследования, если отказ был вызван причинами NSDCR.

20 Для пациентов, которые прекращают лечение по причинам, связанным с SDCR, при анализе будут учитываться все наблюдаемые данные периода DB или SFU после прекращения лечения. Если эти пациенты также откажутся от участия в исследовании, недостающие данные будут условны с использованием эталонного метода множественного осознания.

25 Кроме того, проводят анализы подгрупп (т.е. по регионам; по странам для Китая, Японии и США; по группам базовой/фоновой терапии) и анализ дополнительных конечных точек, включающих различные подходы к промежуточным событиям.

30 В частности, к интеркуррентным событиям, связанным с неотложной терапией, будут применяться различные подходы к оценке, такие как комплексная оценка и гипотетическая оценка. Эти анализы будут проводиться в качестве дополнительных анализов к основному анализу.

Дополнительная информация предоставлена в SAP.

5.3.3 Вторичные конечные точки

5.3.3.1 Ключевые вторичные конечные точки эффективности

Ключевые вторичные конечные точки эффективности будут проверены в следующем иерархическом порядке, чтобы контролировать ошибку типа I, равную 0,05:

-- Годовой показатель вынесенных решений, подтверждающих рецидивы MOGAD

-- Годовой показатель активных поражений на МРТ нейрооси

-- Доля участников, получающих неотложную терапию

-- Годовой показатель госпитализаций пациентов (определяемых как пребывание более чем на одну ночь, за исключением госпитализаций для плановых процедур)

Следующие конечные точки являются ключевыми вторичными конечными точками и описываются атрибутами оценки. Все вторичные конечные точки оцениваются в течение периода ДС лечения.

Годовой показатель выявленных рецидивов MOGAD в течение периода двойного слепого лечения

Популяция: участники с MOGAD согласно критериями включения и исключения из исследования (см. разделы 2.1 и 2.2).

Ключевая вторичная переменная эффективности: годовая частота признанных рецидивов (ARR – annualized rate of adjudicated relapse) в течение периода ДС лечения.

Лечение: сатрализумаб против соответствующего плацебо

Промежуточные события:

-- Лечение неотложной терапией в связи с зарегистрированным эпизодом, который не является признанным рецидивом: тактика лечения

-- Лечение неотложной терапией до оценки критериев предполагаемого рецидива (BCVA, FSS/EDSS, МРТ или другие): тактика лечения

-- Выход из исследуемого лечения:

- Выход SDCR из исследуемого лечения: тактика лечения

- Выход NSDCR из исследуемого лечения: гипотетически

-- Прерывание лечения: тактика лечения

Суммарный показатель: скорректированные годовые показатели рецидивов в каждой группе лечения сравнивают с помощью коэффициента заболеваемости,

который оценивают с помощью отрицательной биномиальной модели, скорректированной с учетом факторов стратификации. Логарифмически преобразованное время цензуры или события включают в модель анализа как переменную смещения. Будут применяться те же правила цензуры, что и для первичной оценки. Недостающие данные из-за выхода из исследования будут обрабатываться следующим образом: если участник выбывает из исследования из-за недостаточной эффективности и до выхода из него не было рецидива, рецидив будет вменен. Если участник отказывается от участия в исследовании по другим причинам, никакие данные не будут вменены. В обоих случаях в анализ будут включены наблюдения до дня выхода.

Годовой показатель активных поражений на МРТ нейрооси

Популяция: участники с MOGAD согласно критериям включения и исключения из исследования (см. разделы 2.1 и 2.2)

Ключевая вторичная переменная эффективности: годовой показатель активных поражений на МРТ нейрооси. Центральное прочтение используют для выявления этих поражений.

Лечение: сатрализумаб против соответствующего плацебо

Доля участников, получающих неотложную терапию в течение периода двойного слепого лечения

Популяция: участники с MOGAD согласно критериями включения и исключения из исследования (см. Разделы 2.1 и 2.2)

Ключевая вторичная переменная эффективности: доля участников, получающих неотложную терапию в период ДС лечения.

Лечение: сатрализумаб против соответствующего плацебо

Промежуточные события:

-- Лечение с помощью неотложной терапии: комбинированное, поскольку включено использование неотложной терапии в конечной точке

-- Выход из исследуемого лечения:

- Выход SDCR из исследуемого лечения: тактика лечения

- Выход NSDCR из исследуемого лечения: гипотетически

-- Прерывание лечения: тактика лечения

Суммарный показатель: доля участников, получающих неотложную терапию, основана на количестве участников, получивших неотложную терапию в связи с эпизодом, включая признанный рецидив MOGAD. В этом анализе

каждого участника учитывают один раз. Если участник хотя бы один раз получал неотложную терапию, в этом анализе он или она считаются ответившими на лечение. Пропорции и соответствующее отношение шансов между группами лечения оценивают с помощью модели логистической регрессии, скорректированной с учетом факторов стратификации.

Годовой уровень госпитализаций пациентов, определяемых как пребывание более чем на одну ночь, за исключением госпитализаций для плановых процедур

Популяция: участники с MOGAD согласно критериями включения и исключения из исследования (см. Разделы 2.1 и 2.2)

Лечение: сатрализумаб против соответствующего плацебо

Промежуточные события:

-- Лечение выявленных рецидивов с помощью неотложной терапии в течение 4 дней от появления симптомов, что могло бы предотвратить тяжелую инвалидность, требующую стационарного лечения (Stiebel-Kalish et al. 2019): политика лечения.

Кроме того, будет изучено время между появлением симптомов и приемом неотложной терапии.

-- Выход из исследуемого лечения:

- Выход SDCR из исследуемого лечения: тактика лечения

- Выход NSDCR из исследуемого лечения: гипотетически

-- Прерывание лечения: тактика лечения

Суммарный показатель: Годовые показатели госпитализаций в стационары в каждой группе лечения сравнивают с помощью коэффициента заболеваемости, который оценивают с помощью отрицательной биномиальной модели, скорректированной с учетом факторов стратификации. Логарифмически преобразованное время цензуры или события включают в модель анализа как переменную смещения. Все госпитализации продолжительностью более одной ночи и не связанные с плановыми процедурами в этом анализе учитывают как стационарные госпитализации.

5.3.3.2 Дополнительная вторичная конечная точка

Дополнительной вторичной конечной точкой эффективности является доля участников без рецидивов с 6-месячными интервалами. Эти пропорции и соответствующие 95% CIs основывают на кривых Каплана-Мейера, оцененных для ВППР для признанных рецидивов (первичная конечная точка).

Промежуточные события будут обрабатывать так, как определено для первичной оценки.

Более подробную информацию указывают в SAP.

5.3.3.3 Вторичные конечные точки безопасности

5 Безопасность оценивают с помощью сводных данных о воздействии исследуемого препарата, нежелательных явлениях, изменениях по сравнению с исходным уровнем результатов целевых клинических лабораторных исследований, целевых показателей жизненно важных функций, веса, роста (только для подростков), ЭКГ и суицидального поведения (на основе C-SSRS).
10 Все анализы нежелательных явлений проводят в виде пропорций и показателей на 100 пациентов-лет (100PY) из-за потенциально различной продолжительности периодов наблюдения в группах лечения.

Экспозицию исследуемого лечения (например, продолжительность лечения, общая полученная доза, количество циклов и модификаций дозы, общее
15 количество лет воздействия на пациентов) суммируют с описательной статистикой.

Все дословные термины по нежелательным явлениям будут сопоставлены с терминами тезауруса MedDRA, а тяжесть нежелательных явлений будет классифицироваться в соответствии с NCI CTCAE v5.0. Все нежелательные
20 явления, серьезные нежелательные явления, нежелательные явления, приводящие к смерти, нежелательные явления, представляющие особый интерес, и нежелательные явления, приводящие к прекращению исследуемого лечения, которые происходят во время или после приема первой дозы исследуемого препарата (т. е. нежелательные явления, возникшие во время лечения), будут
25 суммированы по сопоставленному термину, соответствующему уровню тезауруса и степени тяжести. Для событий различной степени тяжести в сводках будет использоваться высшая оценка. Случаи смерти и причины смерти суммируют.

Соответствующие лабораторные данные, показатели жизнедеятельности
30 (частота пульса, частота дыхания, артериальное давление, пульсоксиметрия и температура), вес и данные ЭКГ фиксируют по времени с указанием оценок, где это необходимо. Кроме того, для суммирования исходной и максимальной степени тяжести после исходного уровня используют таблицу смен выбранных

лабораторных тестов. Суммируют изменения жизненно важных показателей, веса и ЭКГ.

Более подробную информацию приводят в SAP.

5.3.4 Другие анализы

5 5.3.4.1 Фармакокинетический анализ

10 Популяция для ФК-анализа состоит из всех участников набора анализа безопасности, имеющих по крайней мере один действительный результат концентрации после дозы с записью о дозировке и временем отбора проб. В исследовании оценивают фармакокинетические характеристики лечения сатрализумабом с помощью сводной статистики и нелинейного анализа смешанных эффектов (popPK).

Данные о концентрации сатрализумаба и результаты анализа popPK сообщают отдельно от CSR.

5.3.4.2 Анализы иммуногенности

15 Популяция для анализа иммуногенности состоит из всех участников, имеющих хотя бы одну оценку АПЛС. Участников группируют в соответствии с полученным лечением или, если до прекращения исследования лечение не проводят, в соответствии с назначенным лечением.

20 Числа и пропорции АПЛС-положительных участников и АПЛС-отрицательных участников на исходном уровне (исходная распространенность) и после приема препарата (после исходного уровня заболеваемость) суммируют по группам лечения. При определении заболеваемости после исходного уровня участников считают АПЛС-положительными, если у них наблюдают ответ АПЛС, вызванный лечением, или ответ АПЛС, усиленный лечением. Участники, 25 которые являются АПЛС-отрицательными или у которых отсутствуют данные на исходном уровне, но у которых развивается ответ АПЛС после воздействия исследуемого препарата, имеют ответ АПЛС, вызванный лечением. Участники, которые являются АПЛС-положительными на исходном уровне и титр одного или нескольких образцов после исходного уровня как минимум в 4 раза (0,60 30 титровой единицы) превышает титр исходного образца, имеют усиленный в результате лечения ответ АПЛС.

Участников считают АПЛС-отрицательными, если они АПЛС-отрицательны или у них отсутствуют данные на исходном уровне и все образцы после исходного уровня отрицательны, или если они АПЛС-положительны на

исходном уровне, но у них нет образцов с титром после исходного уровня, что по меньшей мере в 4 раза (0,60 титровой единицы) превышает титр исходного образца (лечение не влияет).

5 Процент участников с положительными или отрицательными результатами АПЛС по сатрализумабу сводят в таблицу. ФК, ФД, параметры эффективности и безопасность суммируют по статусу антител к сатрализумабу (т.е. АПЛС сатрализумаба).

5.3.4.3 Фармакодинамические анализы

10 Уровни IL-6 и sIL-6R в сыворотке суммируют по группам лечения и временным точкам графически и описательно, если это необходимо.

5.4 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ

5.4.1 Планируемый промежуточный фармакокинетический анализ

15 Промежуточный фармакокинетический анализ проводят в течение периода ДС лечения. Цель промежуточного анализа – подтвердить, что достигнутая экспозиция сатрализумаба (и прогнозируемая оценка рецидива (ОР)) находится в пределах ожидаемого целевого диапазона. Если достигнутое воздействие (и прогнозируемая ОР) не находятся в ожидаемом целевом диапазоне, дозы могут быть увеличены до 120 мг, 180 мг и 240 мг для участников с массой тела от 20 кг до не более чем 40 кг, от 40 до 100 кг (включительно) и более 100 кг,
20 соответственно. Выбранный режим дозирования связывают с воздействиями, которые существенно не превышают существующий уровень безопасности.

Независимый комитет по мониторингу данных (iDMC) дает рекомендацию о том, можно ли 1) продолжить исследование с начальной дозой, 2) следует ли адаптировать дозу к заранее указанным более высоким дозам или 3) дальнейшее
25 участие в исследовании следует приостановить до дальнейшего рассмотрения.

5.4.2 Необязательный промежуточный анализ

30 Чтобы адаптироваться к информации, которая может появиться в ходе данного исследования, куратор может решить провести один промежуточный анализ эффективности. Такой промежуточный анализ может быть проведен, например, после того, как станут известны результаты клинического испытания молекулы-конкурента. Ниже приведены спецификации, обеспечивающие соответствие исследования самым высоким стандартам честности при выполнении дополнительного промежуточного анализа.

Если проводят промежуточный анализ, для куратора его проведение остается «слепым». Промежуточный анализ проводит внешняя статистическая группа и его проверяет iDMC. Взаимодействие между iDMC и куратором осуществляют в порядке, предусмотренном Уставом iDMC.

5 Решение о проведении факультативного промежуточного анализа, а также обоснование, сроки и статистические данные для анализа документируют в SAP, и SAP представляют соответствующим органам здравоохранения не менее чем за 2 месяца до проведения промежуточного анализа. Устав iDMC обновляют для документирования потенциальных рекомендаций, которые iDMC может дать
10 куратору в результате анализа (например, остановить исследование из-за его бесполезности), а Устав iDMC также будет доступен соответствующим органам здравоохранения. Исследование не прекращают в случае положительной эффективности, полученной в результате промежуточного анализа.

Если в результате промежуточного анализа существует вероятность того,
15 что исследование будет остановлено из-за бесполезности, порог для заключения о бесполезности будет включать оценку прогностической вероятности того, что указанная конечная точка достигнет статистической значимости. Дополнительные критерии для рекомендации о прекращении исследования из-за бесперспективности могут быть внесены в устав iDMC. Промежуточный анализ,
20 который может привести к остановке исследования по причине бесполезности, не проводят до тех пор, пока не будет накоплено не менее 50% информации (т.е. по 50% участников).

Промышленная применимость

В настоящем изобретении обеспечиваются средства для лечения
25 демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (CNS), характеризующегося наличием антитела против миелинового олигодендроцитарного гликопротеина (MOG), а также для снижения риска рецидива демиелинизирующего заболевания, включающие антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент. Настоящее изобретение
30 также обеспечивает лекарственное средство или фармацевтическую композицию для лечения или снижения риска рецидива указанного демиелинизирующего заболевания путем введения антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения или снижения

риска рецидива указанного демиелинизирующего заболевания путем введения антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом.

Литература

- 5 Akaishi T., Misu T., Takahashi T. et al. Progression pattern of neurological disability with respect to clinical attacks in anti-MOG antibody-associated disorders. *J Neuroimmunol.* 2021;351:577467.
- Baumann M., Grams A., Djurdjevic T. et al. MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of Neurology* 2018;265:845-855.
- 10 Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
- Bruijstems A.L., Lechner C., Flet-Berliac L. et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020a;29:2-13.
- 15 Bruijstems A.L., Breu M., Wendel E.-M. et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020b;29:32-40.
- Bruijstems A.L., Wendel E.M., Lechner C. et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020c;29:41-53.
- 20 Burnham J.A., Wright R.R., Dreisbach J., Murray R.S. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology.* 1991;41(9):1349-54.
- 25 Chen J.J., Flanagan E.P., Bhatti M.T. disorder. *Neurology.* 2020;95(2):e111-e120.
- Chen J.J., Bhatti M.T. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):47-54.
- Cobo-Calvo A., Ruiz A., Rollot F. et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021;89(1):30-41.
- 30 Cole S.R., Beck R.W., Moke P.S. et al. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1017-1021.

Durozard P., Rico A., Boutiere C. et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020;87(2):256-266.

5 Dworkin R.H., Turk D.C., Revicki D.A. et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain*. 2009;144(1-2):35-42

EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.

10 Galetta S.L., Villoslada P., Levin N. et al. Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4):e135.

Hacohen Y., Wong Y.Y., Lechner C. et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody- Associated Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):478-487.

15 Hegen H., Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135.

Herdman M., Gudex C., Lloyd A. et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36.

20 Hofer L.S., Mariotto S., Wurth S. et al. Distinct serum and cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-associated demyelinating diseases. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5(2):2055217319848463.

Hyun J.W., Woodhall M.R., Kim S.H. et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):811-817.

25 ICH Working Group. E9(R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. 2019.

Janssen M.F., Pickard A.S., Golicki D. et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res* 2013;22:1717-27.

30 Kantarci O.H., Zeydan B., Atkinson E.J. et al. Relapse recovery: The forgotten variable in multiple sclerosis clinical trials. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;7(2):e653.

Lopez-Chiriboga A.S., Majed M., Fryer J. et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed

Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.

Mangione C.M., Lee P.P., Gutierrez P.R., Spritzer K., Berry S., Hays R.D.; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators.

5 Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):1050-8.

Pohl D., Alper G., Van Haren K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S38-45.

10 Ramanathan S., Mohammad S., Tantsis E. et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):127-137.

Reindl M., Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102.

15 Salama S., Pardo S., Levy M. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:231-235.

Spadaro M., Winklmeier S., Beltran E. et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol.* 2018;84(2):315-328.

20 Stiebel-Kalish H., Hellmann M.A., Mimouni M. et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(4):e572.

Ware J.E. Jr, Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83. PMID: 1593914.

25 Whittam D.H., Karthikeyan V., Gibbons E. et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol.* 2020a;267(12):3565-3577.

30 Whittam D.H., Cobo-Calvo A., Lopez-Chiriboga A.S. et al. Treatment of MOG-IgG- associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020b;44:102251.

Wildemann B., Jarius S., Schwarz A. et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology.* 2017;89(2):207-209.

Wynford-Thomas R., Jacob A. et al. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019;266(5):1280-1286.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для лечения заболевания, связанного с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (MOGAD), у субъекта, который является положительным к антителу против MOG, содержащее антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

2. Лекарственное средство по п. 1, в котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и область VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

3. Лекарственное средство по п. 1 или п. 2, в котором антитело против рецептора IL-6 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

4. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-3, в котором антитело против рецептора IL-6 представляет собой сатрализумаб.

5. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов, уменьшения тяжести рецидива MOGAD или снижения риска рецидива у пациентов с MOGAD.

6. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где MOGAD характеризуется (i) MOG-IgG-сероположительной реакцией по данным

клеточного анализа и (ii) 2 или более приступами любого одного или более из следующих расстройств: неврита зрительного нерва (ON), поперечного миелита (TM), острого рассеянного энцефаломиелита (ADEM), энцефалита ствола головного мозга, кортикального энцефалита, синдрома ствола головного мозга, совместимого с демиелинизацией, мозжечкового синдрома, совместимого с демиелинизацией.

7. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-6, где субъект является отрицательным по антителу к аквапорину-4 (AQP4).

8. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-7, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг, и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту, масса тела которого менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг, соответственно.

9. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-8, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

10. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-9, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые две недели (Q2W) трижды, а затем каждые четыре недели (Q4W).

11. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-10, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

12. Лекарственное средство по п. 11, где IST представляет собой терапию с использованием одного или более иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и перорального кортикостероида (OCS).

13. Лекарственное средство по п. 12, где иммуносупрессивный агент включает преднизон или преднизолон.

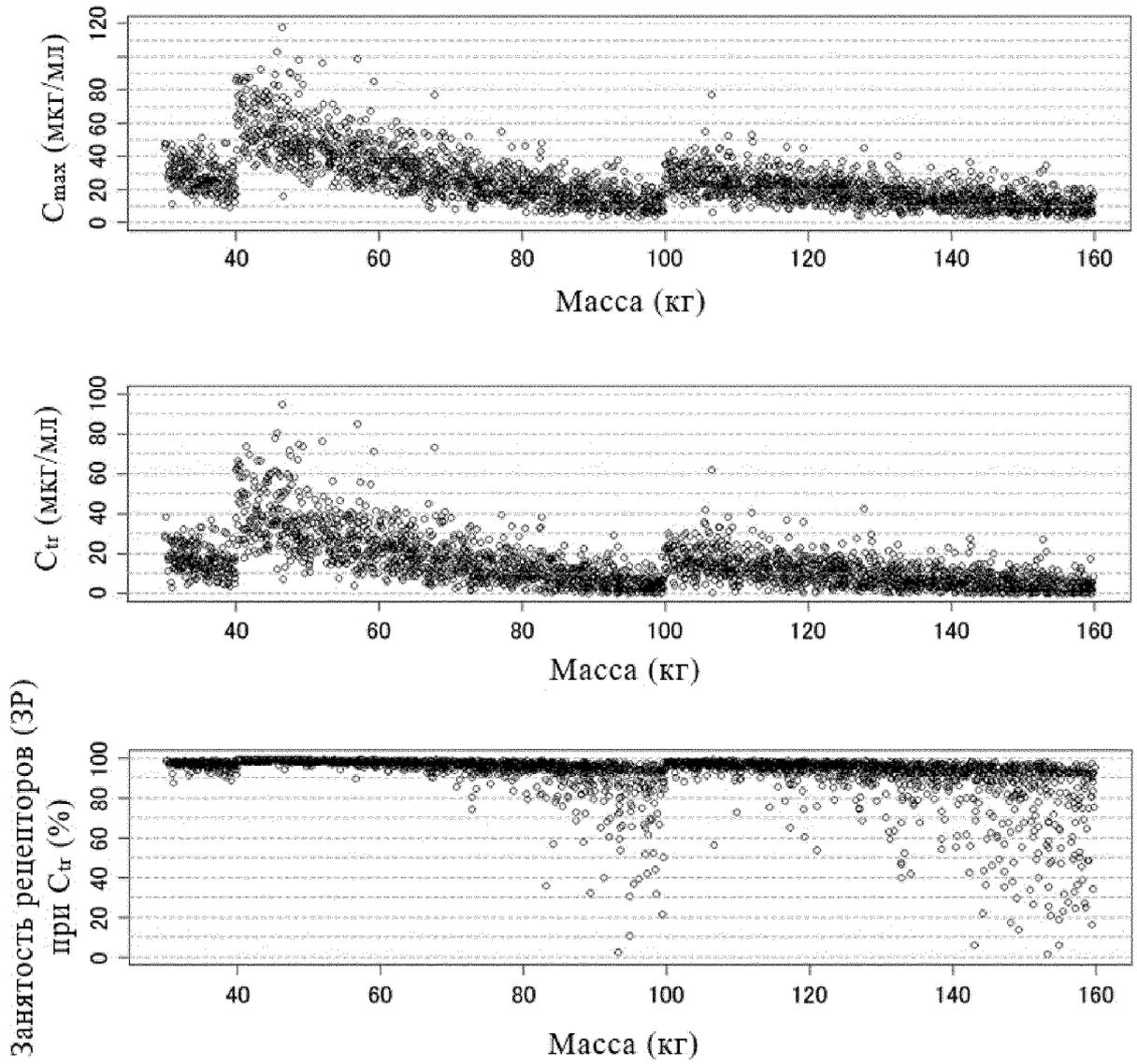
5 14. Устройство для подкожного введения, содержащее фиксированную дозу 60 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте.

15. Устройство для подкожного введения, содержащее фиксированную дозу 240 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте.



Фигура 1.

30-40 кг: 60 мг; 40-100 кг: 120 мг; 100-160 кг: 180 мг; CL как при NMOSD; ADA ~ WT



Фигура 2.