

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491576 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.06

(22) Дата подачи заявки
2022.11.08

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛА К ПРОТОФИБРИЛЛАМ БЕТА-АМИЛОИДА И АНТИТЕЛА К ТАУ-БЕЛКУ

(31) PCT/IB2021/000937; 63/291,315

(32) 2021.12.17

(33) IB; US

(86) PCT/US2022/079509

(87) WO 2023/114586 2023.06.22

(71) Заявитель:

ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ
КО., ЛТД. (JP); ВАШИНГТОН
ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:

Рейдерман Лариса, Чжоу Цзинь,
Крамер Линн, Иризарри Майкл,
Сачдев Паллави, Дхадда Шобха, Ли
Дэвид, Уайлдсмит Кристин (US),
Асевеш Балду Пау (GB), Раваль
Сумит, Кояма Акихико, Свэнсон
Чад, Канекийо Митио, Кэплоу Джун,
Вербел Дэвид, Лэндри Ишани (US),
Хаято Сеити (JP), Гордон Роберт
(GB), Бейтмен Рэндалл, Макдейд
Эрик (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты антитела, фармацевтические составы для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера, способы лечения или предупреждения болезни Альцгеймера и наборы, содержащие фармацевтические составы для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера, содержащие антитело к протофибриллам Аβ и антитело к тау-белку.

A1

202491576

202491576

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581322EA/042

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛА К ПРОТОФИБРИЛЛАМ БЕТА-АМИЛОИДА И АНТИТЕЛА К ТАУ-БЕЛКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/291315, поданной 17 декабря 2021 года, и международной заявки № PCT/IB2021/000937, поданной 17 декабря 2021 года; содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная ASCII-копия, созданная 3 декабря 2021 года, называется 08061_0053-00304_SL.txt и имеет размер 21812 байт.

Настоящее изобретение было осуществлено при поддержке правительства на основании грантов под номерами U01AG042791, R01AG046179, R56AG053267, U01AG059798, R01AG053267 и R01AG068319, выданных Национальным институтом здравоохранения. Государство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Болезнь Альцгеймера (AD) является прогрессирующим нейродегенеративным нарушением и наиболее распространенной формой деменции среди пожилых людей. В 2006 году в мире имело место 26,6 миллиона случаев AD (диапазон: 11,4-59,4 миллиона) (Brookmeyer, R., *et al.*, Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dement.* 2007; 3:186-91), при этом по сообщениям в США с AD живут более 5 миллионов человек (2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement.* 2010; 6:158-94). К 2050 году прогнозируется, что распространенность AD вырастет до 106,8 миллиона случаев по всему миру (диапазон: 47,2-221,2 миллиона), тогда как в одних только США по оценкам распространенность будет составлять 11-16 миллионов случаев (Brookmeyer, *выше*, и 2010 Alzheimer's disease facts and figures, *выше*).

Данное заболевание обычно подразумевает глобальное ухудшение когнитивной функции, которое медленно прогрессирует и приводит к тому, что субъекты на конечной стадии заболевания являются прикованными к постели. Срок жизни субъектов с AD, как правило, составляет всего от 3 до 10 лет после начала проявления симптомов, хотя известны крайние значения 2 и 20 лет (Hebert, L.E., *et al.*, Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003; 60:1119-1122). AD является седьмой ведущей причиной всех случаев смерти в США и пятой ведущей причиной смерти среди американцев старше 65 лет, несмотря на то, что смертность, обусловленная AD, сильно недооценивается, поскольку в свидетельствах о смерти редко указывается AD как причина смерти (2010 Alzheimer's disease facts and figures, см. *выше*).

С точки зрения гистологии заболевание характеризуется наличием сенильных бляшек, обнаруживаемых преимущественно в ассоциативных зонах коры, лимбической системе и базальных ганглиях. Основным компонентом данных бляшек является бета-

амилоидный пептид (A β). A β существует в различных конформационных состояниях - мономерах, олигомерах, протофибриллах и нерастворимых фибриллах.

Помимо бляшек A β , болезнь Альцгеймера также характеризуется присутствием скопления нейрофибриллярных клубков, содержащих тау-белок. Тау-белок человека кодируется геном ассоциированного с микротрубочками тау-белка, MAPT, расположенным на хромосоме 17q21. В головном мозге взрослого человека содержится шесть основных изоформ тау-белка, которые образуются посредством альтернативного сплайсинга экзона 2 (E2), E3 и E10. Эти изоформы различают в зависимости от числа областей повтора из 29 остатков вблизи N-конца. Изоформы тау-белка, содержащие 0, 1 или 2 вставки, известны как 0N, 1N и 2N соответственно. Непроцессированные изоформы тау-белка также содержат либо 3 ("3R"), либо 4 ("4R") домена повторов, связывающихся с микротрубочками. Второй из этих доменов повторов кодируется E10 и не включен в 3R-изоформы тау-белка.

Хотя обычно тау-белок хорошо растворим, в патологических условиях он может агрегироваться в парные спиральные филаменты, нейрофибриллярные клубки и другие структуры, которые определяют широкий спектр нейродегенеративных заболеваний, называемых таупатиями. Таким образом, таупатия относится к классу нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с агрегацией ассоциированного с микротрубочками тау-белка, включая болезнь Альцгеймера (AD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и лобно-височную деменцию (FTD).

Подробные сведения о механистической взаимосвязи между началом болезни Альцгеймера, выработкой A β и опосредованной тау-белком нейротоксичностью не до конца изучены. Остается потенциал для улучшенных средств терапии, которые нацеливаются как на выработку A β , так и нейрофибриллярные клубки, содержащие тау-белок. Таким образом, существует потребность в специфических и эффективных терапевтических средствах, которые нацеливаются на A β и тау-белок.

В данном документе предусмотрены способы лечения и/или предупреждения болезни Альцгеймера, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, и антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту:

(i) выделенного антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, содержащих:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые

способны связываться с тау-белком человека, содержащих:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16,

где антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят в сочетании (например, одновременно или последовательно) с антителом к тау-белку или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его фрагмент вводят один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента, например, когда у субъекта имеются симптомы болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его фрагмент вводят до начала лечения с помощью антитела к протофибриллам А β или его фрагмента, например, когда у субъекта отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят в дозе, составляющей от 5 мг/кг до 20 мг/кг, например, где доза составляет 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в количестве, составляющем 1000-45000 мг, например, где доза составляет 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется генетическая мутация доминантно наследуемой болезни Альцгеймера, например, где у субъекта генетическая мутация в по меньшей мере одном из трех генов - PSEN1, PSEN2 или APP.

В данном документе также предусмотрены наборы и фармацевтические комбинации, содержащие:

(i) выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержащие:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, содержащие:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16,

где антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят в сочетании (например, одновременно или последовательно) с антителом к тау-белку или его фрагментом.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена схема рандомизации для лечения с помощью E2814 одновременно с леканемабом.

На фиг. 2 изображены схемы лечения с помощью E2814 или плацебо и немаскированного леканемаба.

Определения

Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящей заявке.

При использовании в данном документе формы единственного числа включают ссылку на формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное.

При использовании в данном документе фраза "и/или" означает "любой или оба" из элементов, соединенных таким образом, т. е. означает элементы, которые в некоторых случаях присутствуют совместно, а в других случаях присутствуют отдельно. Таким образом, в качестве неограничивающего примера "А и/или В" при использовании в сочетании с открытой формулировкой, такой как "содержащий", может относиться в некоторых вариантах осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в других вариантах осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); еще в некоторых других вариантах осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы) и т. д.

При использовании в данном документе выражение "по меньшей мере один" означает один или несколько элементов из перечня элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из всех без исключения элементов, конкретно перечисленных в перечне элементов, и не исключая любые комбинации элементов из перечня элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в перечне элементов, к которым относится фраза "по меньшей мере один", независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые конкретно определены. Таким образом, в качестве неограничивающего примера "по меньшей мере один из А и В" (или, что эквивалентно, "по меньшей мере один из А или В", или, что эквивалентно, "по меньшей мере один из А и/или В") может относиться в одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А и к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно включая другие элементы) и т. д.

При упоминании числа отдельно либо в качестве части числового диапазона следует понимать, что числовое значение может отличаться в большую и меньшую стороны от указанного значения с отклонением в 10% от указанного значения.

При использовании в данном документе термин "антитело" подразумевается в широком смысле и включает молекулы иммуноглобулинов или антител, включая

поликлональные антитела, моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, адаптированные для организма человека, гуманизированные и химерные моноклональные антитела и фрагменты антител. В целом, антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые проявляют специфичность связывания с определенным антигеном. Интактные антитела, как правило, представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины, состоящие из двух идентичных легких цепей и двух идентичных тяжелых цепей. Как правило, каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью одной ковалентной дисульфидной связью, при этом число дисульфидных связей между тяжелыми цепями иммуноглобулинов разных изотипов варьируется. Каждая тяжелая и легкая цепь также имеет равномерно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая тяжелая цепь имеет на одном конце переменный домен (переменную область) (VH), за которым следует ряд константных доменов (константных областей). Каждая легкая цепь имеет переменный домен на одном конце (VL) и константный домен на своем другом конце; причем константный домен легкой цепи совмещен с первым константным доменом тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи совмещен с переменным доменом тяжелой цепи. Легкие цепи антител любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различающихся типов, а именно каппа (κ) и лямбда (λ), на основании аминокислотных последовательностей их константных доменов.

Имуноглобулины могут быть отнесены к пяти основным классам или изотипам, в зависимости от типа константного домена, которым обладает их тяжелая цепь, а именно IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно классифицируются на субизотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют разным классам иммуноглобулинов, называются α , δ , ϵ , γ и μ соответственно.

Переменная область легкой цепи или переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина состоит из “каркасной” области, прерывающейся тремя определяющими комплементарность областями (CDR), которые обеспечивают основные детерминанты связывания антигена (Wu and Kabat, J. Exp. Med. 132:211-250, 1970). В целом, антигенсвязывающий участок имеет шесть CDR: три в VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три в VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). CDR могут быть определены в соответствии со схемой нумерации по Kabat. SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (Kabat et al., 5th ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, 1991, которая далее в данном документе упоминается как “сообщение Kabat”). В качестве альтернативы “IMGT-CDR”, предложенные Лефранком (Lefranc et al., Dev. Comparat. Immunol. 27:55-77, 2003), основаны на сравнении V-доменов из иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов. Международная база данных ImMunoGeneTics (IMGT) (<http://www.imgt.org>) предоставляет стандартизированную нумерацию и определение этих областей.

Соответствие между CDR и разграничениями согласно IMGT описано в Lefranc et al., *Dev. Comparat. Immunol.* 27:55-77, 2003.

Антигенсвязывающие фрагменты состоят из частей интактных антител, которые сохраняют антигенсвязывающую специфичность исходной молекулы антитела. Например, антигенсвязывающие фрагменты могут содержать по меньшей мере одну варибельную область (варибельную область либо тяжелой цепи, либо легкой цепи) или одну или несколько CDR антитела, в отношении которого известно, что оно связывает конкретный антиген. Примеры подходящих антигенсвязывающих фрагментов включают без ограничения диатела и одноцепочечные молекулы, а также молекулы Fab, F(ab')₂, Fc, Fabc и Fv, одноцепочечные (Sc) антитела, отдельные легкие цепи антител, отдельные тяжелые цепи антител, химерные продукты слияния между цепями антител или CDR и другими белками, белковые каркасы, мономеры или димеры тяжелых цепей, мономеры или димеры легких цепей, димеры, состоящие из одной тяжелой и одной легкой цепи, и т. п. Для получения антигенсвязывающих фрагментов можно использовать все изотипы антител. Дополнительно, антигенсвязывающие фрагменты могут включать каркасы на основе белков, не относящихся к антителам, в которые могут быть успешно включены полипептидные сегменты в ориентации, которая придает аффинность по отношению к данному представляющему интерес антигену, такие как белковые каркасы. Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены рекомбинантным путем или получены ферментативным или химическим расщеплением интактных антител. Выражение “антитело или его антигенсвязывающий фрагмент” может применяться для обозначения того, что в данный антигенсвязывающий фрагмент включены один или несколько аминокислотных сегментов антитела, указанного в выражении.

Термин “субъект” относится к человеку и отличным от человека животным, включая всех позвоночных, например, млекопитающих и отличных от млекопитающих позвоночных, таких как отличные от человека приматы, мыши, кролики, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, земноводные и пресмыкающиеся. Во многих вариантах осуществления описанных способов субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется “повышенный уровень амилоида” или “промежуточный уровень амилоида”. В некоторых вариантах осуществления уровень амилоида измеряют с применением PET-визуализации амилоида. Как понятно среднему специалисту в данной области, уровни амилоида по результатам PET-визуализации амилоида можно представить с использованием центилоидного способа в “центилоидных” единицах (CL) (Klunk WE *et al.* The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11:1-15 e1-4). В центилоидном способе измеряется индикатор по шкале от 0 CL до 100 CL, где 0 считается опорной точкой и представляет среднее значение у молодых здоровых людей из контрольной группы, а 100 CL представляет среднее значение амилоидной нагрузки, присутствующей у субъектов с деменцией от легкой до умеренной степени тяжести, обусловленной AD (Там же). Как известно среднему специалисту в данной области,

пороговые центилоидные значения могут варьироваться, например, могут уточняться на основании новой или дополнительной научной информации (См., например, <http://www.gaain.org/centiloid-project>). Повышенный уровень амилоида может быть установлен относительно порогового значения на исходном уровне у здорового контрольного субъекта, определенного в соответствии со способами, известными POSA. Например, центилоидное значение, составляющее 32,5, можно использовать в качестве порогового значения для “повышенного уровня амилоида”, а “промежуточный уровень амилоида” может относиться к уровню $A\beta$ согласно PET-визуализации амилоида в диапазоне 20-32,5 CL. В другом примере центилоидное значение, составляющее 40, можно использовать в качестве порогового значения для “повышенного уровня амилоида”, а “промежуточный уровень амилоида” может относиться к уровню $A\beta$ согласно PET-визуализации амилоида в диапазоне 20-40 CL. Rowe et al., *Eur J Nucl Med Mol I* 44, 2053-2059 (2017); Salvadó et al., *Alzheimer's Res Ther* 11, 27 (2019); Sabri et al., *Alzheimers Dement* 11: 964-74 (2015); Rowe et al., *Alzheimer's Dementia* 14, P634 (2018); Amadoru et al., *Alzheimer's Res Ther* 12, 22 (2020); Roé- Vellvé et al., *Alzheimer's Dementia* 16, (2020); Bullich et al., *Alzheimer's Res Ther* 13, 67 (2021).

Субъекты, у которых “отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера” описанные в данном документе, являются субъектами с нормальной когнитивной функцией с промежуточными или повышенными уровнями амилоида в головном мозге и могут быть идентифицированы по бессимптомным стадиям (например, на основании накопления $A\beta$ в головном мозге и/или с помощью биомаркеров на основе CSF или крови) с жалобами на память и возникающими эпизодическими нарушениями памяти и исполнительных функций или без них. Субъекты с нормальной когнитивной функцией могут включать субъектов, которые характеризуются CDR 0, или субъектов в пределах нормальных диапазонов баллов тестов когнитивной функции. Бессимптомная AD возникает до значительной необратимой нейродегенерации и когнитивных нарушений и, как правило, характеризуется появлением молекулярных биомаркеров AD *in vivo* и отсутствием клинических симптомов. Биомаркеры бессимптомной AD, которые могут свидетельствовать от развития болезни Альцгеймера, включают без ограничения одно или несколько из промежуточных или повышенных уровней амилоида и/или тау-белка в головном мозге, например, измеренных с помощью визуализации посредством позитронно-эмиссионной томографии (PET) амилоида или тау-белка, уровня $A\beta_{1-42}$ в спинномозговой жидкости, уровня общего тау-белка в спинномозговой жидкости, уровня нейрогранина в спинномозговой жидкости, уровня легкой цепи нейрофиламента в спинномозговой жидкости и биомаркеров крови, измеренных в сыворотке или плазме крови (например уровни $A\beta_{1-42}$, соотношение двух форм β -амилоидного пептида ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$), уровни общего тау-белка (T-tau) в плазме крови, уровни фосфорилированных изоформ тау-белка (P-tau) (включая тау-белок, фосфорилированный в положении 181 (P-tau181) 217 (P-tau217) и 231 (P-tau231)) и легкой цепи нейрофиламента (NfL)). Например, было обнаружено, что субъекты, которые получали

лечение с помощью эленбецестата (E2609), являющегося ингибитором фермента, расщепляющего β -участок белка-предшественника амилоида (BACE), у которых показатели стандартизированных значений накопления для амилоида при визуализации посредством позитронно-эмиссионной томографии (PET) (значения SUVr) на исходном уровне составляли от 1,4 до 1,9, демонстрировали наибольшее замедление ухудшения когнитивных функций в ходе лечения. См. Lynch, S. Y. et al. "Elenbecestat, a BACE inhibitor: results from a Phase 2 study in subjects with mild cognitive impairment and mild-to-moderate dementia due to Alzheimer's disease". Poster P4-389, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA. Аналогичным образом, было обнаружено, что субъекты, у которых уровни SUVr для амилоида при PET-визуализации с использованием флорбетапира на исходном уровне составляли менее 1,2, не демонстрируют ухудшения когнитивных функций, достаточного для выявления, тогда как у субъектов, с уровнями SUVr, превышающими 1,6, по-видимому, они коррелируют с эффектом плато, при котором уровень амилоида достигает уровня насыщения, и лечение не приводит к изменению когнитивных показателей. См. Dhadda, S. et al., "Baseline florbetapir amyloid PET standard uptake value ratio (SUVr) can predict clinical progression in prodromal Alzheimer's disease (pAD)". Poster P4-291, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA; Sperling RA et al., *Alzheimer's Dement.* 2011; 7:280-92; Jack C.R. et al., *Alzheimer's Dement.* 2018; 14:535-62.

При использовании в данном документе "болезнь Альцгеймера с ранним началом" относится к континууму тяжести AD от легкого когнитивного нарушения, с промежуточной вероятностью обусловленного AD, до легкой деменции при болезни Альцгеймера. Субъекты с AD с ранним началом включают субъектов с легкой деменцией при болезни Альцгеймера, как определено в данном документе, и субъекта с легким когнитивным нарушением (MCI), с промежуточной вероятностью обусловленным AD, определенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъекты с AD с ранним началом характеризуются баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), составляющим 22-30, и/или общим баллом по шкале CDR в диапазоне от 0,5 до 1,0.

При использовании в данном документе субъекты с "легкой деменцией при болезни Альцгеймера" или "легкой деменцией при AD" являются субъектами, соответствующими ключевым клиническим критериям Национального института по проблемам старения и Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (NIA-AA) для вероятной деменции при болезни Альцгеймера согласно McKhann, G.M. et al., "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease". *Alzheimer Dement.* 2011; 7:263-9. Также сюда включены субъекты, которые характеризуются баллом по шкале CDR от 0,5 до 1,0 и/или баллом ячейки памяти, составляющими 0,5 или выше, при скрининге и на исходном уровне.

При использовании в данном документе субъекты с "легким когнитивным

нарушением, с промежуточной вероятностью обусловленным AD”, являются субъектами, идентифицированными в качестве таковых в соответствии с ключевыми клиническими критериями NIA-AA для легкого когнитивного нарушения, с промежуточной вероятностью обусловленного болезнью Альцгеймера (см. McKhann, выше). Например, у субъекта могут иметься симптомы, но он не страдает деменцией, при этом признаки амилоидной патологии головного мозга делают его менее отличающимся и более сходным с субъектами с легкой деменцией при болезни Альцгеймера в том, что касается когнитивного и функционального ухудшения, как измерено с помощью CDR с баллом, составляющим 0,5, и/или баллом ячейки памяти, составляющим 0,5 или выше, при скрининге и на исходном уровне. Кроме того, в данную категорию также включены субъекты, в анамнезе у которых имеется сообщение о субъективном ухудшении памяти с постепенным началом проявления и медленным прогрессированием в течение последнего 1 года перед скринингом, и что подтверждается независимым источником информации.

Уровень амилоида у субъекта может быть определен с помощью биомаркеров, таких как без ограничения: (а) амилоид, выявляемый с помощью PET-сканирования с применением либо визуального считывания, либо полуколичественных пороговых значений (SUVr или центилоиды); (с) A β 1-42 и/или соотношение A β 1-42/1-40 в спинномозговой жидкости (CSF) и/или (d) биомаркеры в крови (т. е. A β 1-42, A β 1-42/A β 1-40, тау-белок, общий тау-белок (T-tau), P-tau и/или NfL в плазме крови). Вторичные маркеры могут подтвердить первичное определение амилоида и включают без ограничения: (а) тау-белок, определяемый с помощью PET-сканирования; (b) тау-белок, фосфорилированный тау-белок (p-tau), пептид легкой цепи нейрофиламента (NfL) и/или нейрогранин в CSF; (с) другие биомаркеры в крови (т. е. тау-белок, общий тау-белок (T-tau), P-tau и/или NfL).

“Амилоид” относится к волокнам, которые являются неразветвленными, обычно внеклеточными и обнаруживаемыми *in vivo*; кроме того, эти волокна связывают краситель конго красный, а затем демонстрируют двойное лучепреломление в зеленой области спектра при просмотре между скрещенными поляризаторами. Были идентифицированы и ассоциированы с серьезными заболеваниями белки, образующие амилоид, в том числе β -амилоидный пептид (A β) при болезни Альцгеймера (AD), островковый амилоидный полипептид (IAPP) при сахарном диабете 2 типа и прионный белок (PrP) при губчатых энцефалопатиях. При использовании в данном документе “амилоид”, “амилоид головного мозга” и “ β -амилоидный пептид (A β)” используются взаимозаменяемо.

При использовании в данном документе термин “ARIA” относится к связанным с амилоидом аномалиям при визуализации согласно оценке с помощью MRI. В некоторых вариантах осуществления ARIA включает связанное с амилоидом аномалию при визуализации, представляющую собой отек/выпот (ARIA-E). В некоторых вариантах осуществления ARIA включает связанную с амилоидом аномалию при визуализации, представляющую собой кровоизлияние (ARIA-H). В некоторых вариантах осуществления субъекты с ARIA испытывают головную боль, спутанность сознания и/или судороги, и это

можно использовать для идентификации субъекта с ARIA или для указания на дальнейшее оценивание на предмет наличия ARIA. В некоторых вариантах осуществления ARIA оценивают через определенные промежутки времени в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления ARIA оценивают, когда субъект испытывает симптомы ARIA.

При использовании в данном документе термин “лечить” относится к получению одного или нескольких благоприятных или требуемых результатов, включая без ограничения терапевтический благоприятный эффект, под которым подразумевается устранение или облегчение первопричинного состояния, лечение которого осуществляется, или одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с ним. Термин охватывает полное излечение, но не требует его.

При использовании в данном документе термин “предупредить” относится к получению одного или нескольких благоприятных или требуемых результатов, включая без ограничения профилактический благоприятный эффект. Благоприятный эффект может включать задержку или уменьшение тяжести симптомов заболевания, например, одного или нескольких симптомов болезни Альцгеймера, таких как прогрессирующая потеря памяти. Для достижения профилактического благоприятного эффекта соединение или состав можно вводить субъекту с риском развития болезни Альцгеймера, субъекту, имеющему один или несколько доклинических симптомов, но не клинических симптомов болезни Альцгеймера, или субъекту, сообщаящему об одном или нескольких физиологических симптомах болезни Альцгеймера, даже хотя клинический диагноз наличия болезни Альцгеймера не был поставлен. При использовании в данном документе термин “предупреждение” может дополнительно включать терапевтический благоприятный эффект, под которым подразумевается устранение или облегчение первопричинного состояния, лечение которого осуществляется, или одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с ним.

Как будет понятно среднему специалисту в данной области, цифровые, компьютеризированные и/или традиционные (например, с ручкой и бумагой) когнитивные тесты можно использовать для выявления ранних когнитивных изменений, которые могут сигнализировать о легком когнитивном нарушении и/или риске развития деменции, и, таким образом, можно использовать для идентификации субъекта, нуждающегося в лечении, раскрытом в данном документе. Такие тесты, например, могут обеспечивать скрининг когнитивных нарушений и потенциальную идентификацию субъектов с MCI. В тестах может использоваться искусственный интеллект для анализа результатов когнитивных тестов с целью определения того, перерастет ли случай легкого когнитивного нарушения в болезнь Альцгеймера в течение года. Диагностику состояния на ранней стадии, до того, как начнут проявляться симптомы, можно применять для того, чтобы помочь врачам быстрее идентифицировать субъектов, нуждающихся в лечении, раскрытом в данном документе, для обеспечения потенциальной задержки начала проявления или уменьшения тяжести нейродегенеративного заболевания.

При использовании в данном документе “MMSE” относится к Краткой шкале оценки психического статуса, инструменту для оценки когнитивной функции, обычно применяемому для целей скрининга, но также часто применяемому для лонгитюдных измерений в клинических испытаниях AD. MMSE представляет собой 30-балльную шкалу, в которой более высокие баллы указывают на меньшее нарушение, а более низкие баллы указывают на большее нарушение, при этом диапазон составляет от 0 (наибольшее нарушение) до 30 (отсутствие нарушения). В некоторых вариантах осуществления семь пунктов, измеряющих ориентацию во времени и месте, фиксацию в памяти, воспроизведение информации, внимание, речь и рисование, могут оцениваться как часть балла MMSE (Folstein, M.F. *et al.*, “Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189-98).

При использовании в данном документе термин “ADAS-Cog” относится к когнитивной подшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера ADAS-Cog представляет собой когнитивную шкалу, широко используемую в испытаниях при болезни Альцгеймера, которая имеет структурированную шкалу, позволяющую оценивать память (воспроизведение слов, отсроченное воспроизведение слов и распознавание слов), мышление (выполнение команд), речь (называние, понимание), ориентацию, идеаторный праксис (помещение письма в конверт) и конструктивный праксис (копирование геометрических рисунков) (Rosen, W.G. *et al.*, “A new rating scale for Alzheimer’s disease”. *Am. J. Psychiatry* 1984; 141:1356-64). Также можно оценить устную речь, понимание речи, затруднения с подбором слов, способность запоминать инструкции теста, прохождение лабиринта и зачеркивание цифр. В некоторых вариантах осуществления ADAS-Cog относится к применению когнитивной подшкалы₁₁ Шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog₁₁). В некоторых вариантах осуществления ADAS-Cog₁₁ оценивается от 0 до 70 баллов, при этом балл 0 указывает на отсутствие нарушения, а балл 70 указывает на максимальное нарушение. В некоторых вариантах осуществления ADAS-Cog относится к применению когнитивной подшкалы₁₄ Шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog₁₄). ADAS-Cog 14 включает 3 дополнительных пункта: тесты по прохождению лабиринта, зачеркиванию цифр и отсроченному воспроизведению, и оценивается от 0 до 90 баллов, при этом балл 0 указывает на отсутствие нарушения, а балл 90 указывает на максимальное нарушение. В некоторых вариантах осуществления задания ADAS-Cog₁₄ включают память (воспроизведение слов, отсроченное воспроизведение слов и распознавание слов), мышление (выполнение команд), речь (называние, понимание), ориентацию, идеаторный праксис (помещение письма в конверт), конструктивный праксис (копирование геометрических рисунков), устную речь, понимание речи, затруднения с подбором слов, способность запоминать инструкции теста, прохождение лабиринта и зачеркивание цифр (Rosen, W.G. *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 1984; 141:1356-64).

При использовании в данном документе термин “CDR-SB” относится к баллу согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек. CDR представляет собой клиническую шкалу, описывающую 5 степеней нарушения работоспособности по каждой

из 6 категорий функций, включая память, ориентацию, рассуждение и решение задач, социальную деятельность, домашние дела и хобби, а также уход за собой (Berg, L. *et al.*, "Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment". *Ann. Neurol.* 1988; 23:477-84). Оценки степени нарушения, полученные по каждой из 6 категорий функций, объединяются в 1 общую оценку в баллах по шкале деменции CDR (в диапазоне от 0 до 3). Балл по сумме ячеек представляет собой дополнительную меру изменения, где каждая категория имеет максимально возможный балл, составляющий 3 единицы, а итоговый балл представляет собой сумму баллов категорий, дающую итоговый возможный балл, составляющий от 0 до 18, причем более высокие баллы указывают на более тяжелое нарушение. Общий балл может использоваться как клиническая мера тяжести деменции.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения болезни Альцгеймера может быть измерена, например, с помощью любого из медицинских наблюдений, оценок когнитивных способностей, медицинской диагностики и медицинской визуализации или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения определяется с помощью измерения распространения тау-белка посредством PET-визуализации тау-белка, когда выделенное антитело к тау-белку или его фрагмент вводят одновременно с выделенным антителом к протофибриллам А β или его фрагментом с недели 24 до недели 104 и недели 208.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения у пациентов с симптомами оценивается с помощью измерения изменения относительно исходного уровня после периода лечения, например, изменения с недели 24 до недели 208 балла согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB), когда выделенное антитело к тау-белку или его фрагмент вводят одновременно с выделенным антителом к протофибриллам А β или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения у пациентов с отсутствием симптомов оценивается с помощью измерения изменения соотношения фосфорилированного тау-белка (p-tau217)/общего тау-белка в спинномозговой жидкости (CSF) после периода лечения, например, изменения с недели 0 до недели 104 и/или недели 208, когда выделенное антитело к тау-белку или его фрагмент вводят отдельно, а затем вводят одновременно с выделенным антителом к протофибриллам А β или его фрагментом.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения оценивается у пациентов с симптомами с помощью измерения по меньшей мере одного из следующего: 1) изменение после периода лечения, например, изменение с недели 24 до недели 104 и/или недели 208 суммарного балла оценки когнитивной функции, когда выделенное антитело к тау-белку или его выделенный фрагмент вводят в сочетании с выделенным антителом к протофибриллам А β или его фрагментом, 2) изменение после периода лечения, например, изменение согласно PET-визуализации амилоида с недели 0 до недели 24 для оценки эффекта выделенного антитела к протофибриллам А β или его фрагмента при введении отдельно, 3) выработка антител к антителу к протофибриллам А β для оценки безопасности и переносимости, когда антитело к протофибриллам А β или его

фрагмент вводят отдельно, после периода лечения, например, изменение через 24 недели, и 4) изменение с недели 24 до недели 104 и/или недели 208 уровня легкой цепи нейрофиламента (NFL) в CSF, когда антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в сочетании с антителом к протофибриллам А β или его фрагментом, после периода лечения, например, изменение с недели 24 до недели 104 и недели 208.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения у пациентов с отсутствием симптомов определяется с помощью измерения по меньшей мере одного из следующего: 1) изменение после периода лечения, например, изменение с недели 0 до недели 52 содержания p-tau217/общего тау-белка в CSF, когда антитело к тау-белку или его фрагмент вводят отдельно, 2) изменение после периода лечения, например, изменение с недели 52 до недели 104 и/или недели 208 содержания p-tau217)/общего тау-белка в CSF, когда антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в сочетании с антителом к протофибриллам А β или его фрагментом, 3) выработка антител к тау-белку, когда антитело к тау-белку или его фрагмент вводят отдельно, после периода лечения, например, в течение 52 недель, 4) изменение после периода лечения, например, изменение с недели 52 до недели 104 и/или недели 208 содержания легкой цепи нейрофиламента (NFL) в CSF, когда антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в сочетании с антителом к протофибриллам А β или его фрагментом.

Антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент

Способы, наборы и комбинации, раскрытые в данном документе, включают антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) SEQ ID NO:3 (HCDR3), SEQ ID NO: 4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2), SEQ ID NO:6 (LCDR3). См., например, таблицу 11. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из переменного домена тяжелой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 13 и переменного домена легкой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 14 (например, определенных согласно Kabat или IMGT). В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержат переменный домен тяжелой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 13 и переменный домен легкой цепи с последовательностью под SEQ ID NO:14. См., например, таблицу 12.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с

протофибриллами Аβ человека, содержат человеческую константную область. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область выделенного антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, предусматривает константную область тяжелой цепи, выбранную из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgE и их любого аллельного варианта, как раскрыто в сообщении Kabat. В настоящем изобретении можно использовать любую одну или несколько из таких последовательностей. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область выделенного антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента предусматривает константную область легкой цепи, выбранную из константных областей κ- и λ-цепей и их любого аллельного варианта, как обсуждается в сообщении Kabat. В настоящем изобретении можно использовать любую одну или несколько из таких последовательностей. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, представляют собой леканемаб, который также известен как BAN2401. Леканемаб представляет собой гуманизированный моноклональный IgG1-вариант mAb158, которое представляет собой мышиное моноклональное антитело, вырабатываемое для нацеливания на протофибриллы и раскрытое в WO 2007/108756 и *Journal of Alzheimer's Disease* 43: 575-588 (2015). Леканемаб представляет собой выделенное антитело к протофибриллам Аβ, демонстрирующее низкую аффинность в отношении мономера Аβ, в то же время связывание с высокой селективностью с разновидностями, представляющими собой растворимые агрегаты Аβ. Например, сообщалось, что леканемаб демонстрирует в примерно 1000 раз и от 5 раз до 10 раз большую селективность в отношении растворимых протофибрилл Аβ, чем в отношении мономеров Аβ или нерастворимых фибрилл Аβ соответственно. Полноразмерные последовательности леканемаба изложены в WO 2007/108756 и в *Journal of Alzheimer's Disease* 43:575-588 (2015), раскрытие обоих включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его

мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг или 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в дозе, составляющей 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека (например, леканемаб), вводят один раз в две недели в дозе, составляющей 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят до наблюдения изменения уровня биомаркера в образце (например, наблюдения повышения соотношения А β 42/40 в образце плазмы крови или CSF) относительно соотношения в образце, взятом у субъекта до введения. Из уровня техники известны способы измерения соотношения А β 42/40, такие как анализы с использованием LC-MS/MS. Способы могут включать анализ PrecivityADTM (см., например, Kirmess et al., J. Clinica Chimica Acta 519: 267-275 (2021)) и иммунный анализ с применением платформы HISCLTM (<https://www.eisai.com/news/2019/news201990.html>) для измерения А β 42 и А β 40 в образце, чтобы использовать его при расчете соотношения.

В некоторых вариантах осуществления биомаркер представляет собой уровень амилоида в головном мозге, например, измеренный с помощью SUVr при PET-визуализации. Способы расчета SUVr при PET-визуализации известны из уровня техники и могут включать способы, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления количественный анализ уровней амилоида по показателю стандартизированных значений накопления проводят с использованием программного обеспечения для количественной оценки биомедицинских изображений PMOD (PMOD Technologies, Цюрих, Швейцария). В некоторых вариантах осуществления PET-изображения сначала оценивают на предмет движения субъекта в плоскостях X, Y и Z и при необходимости вносят в них поправку на движение, прежде чем отдельные изображения (например, 5-минутные кадры излучения) усредняют, например, с использованием функции усреднения PMOD (кадры PET усредняют для увеличения соотношения сигнал-шум). В некоторых вариантах осуществления получают соответствующие MRI-изображения от субъектов (например, используя обработку с уменьшением размера матрицы, обрезку MRI-изображений с включением только головного мозга, сегментацию для разделения изображений на бинарные карты серого вещества, белого вещества и CSF, а также удаление изображения черепа, при котором оставляют только маску головного мозга). В некоторых вариантах осуществления усредненные PET-изображения и полученные MRI-изображения сопоставляют с помощью функции сопоставления PMOD, помещая изображения в одну и ту же ориентацию. В некоторых вариантах осуществления функцию Brain Normalization, например, предоставленную в программном обеспечении PMOD, используют вместе с матрицами

преобразования Brain Norm и Rigid Matching для получения усредненных PET-изображений. В некоторых вариантах осуществления это усредненное PET-изображение, нормализованное относительно пространства MNInst (Senjem et al., 2005), находится в той же ориентации, что и сегментированное MRI-изображение субъекта для количественного анализа. В некоторых вариантах осуществления функцию Mask PMOD используют для получения маски головного мозга и обнуления изображения за пределами маски для создания нормализованного PET-изображения серого вещества и нормализованного PET-изображения белого вещества. Стандартизированные значения накопления (SUV) можно рассчитать для всех картированных областей серого вещества и 3 областей белого вещества (моста, белого вещества мозжечка и подкоркового белого вещества) с использованием программного обеспечения PMOD при расчете с использованием нормализованного PET-изображения, массы субъекта и вводимой дозы индикатора с получением единиц SUV. В некоторых вариантах осуществления SUV_г представляет собой показатель общего среднего значения для коры головного мозга по сравнению с выбранной эталонной областью. В некоторых вариантах осуществления в качестве эталонной области используют маску всего мозжечка. В некоторых вариантах осуществления эталонная область представляет собой подкорковое белое вещество, производное всего мозжечка, весь мозжечок, скорректированный на подкорковое белое вещество, серое вещество мозжечка и составные эталонные области, состоящие из коры мозжечка, моста, подкоркового белого вещества и белого вещества мозжечка.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, находятся в форме фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую выделенное антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, вводят посредством одного или нескольких шприцев и/или автоинъекторов. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством любого подходящего пути, например, внутривенного.

Леканемаб и способы, предусматривающие применение леканемаба, раскрыты в предварительной заявке на патент США № 62/749614 и международной заявке согласно PCT № PCT/US2019/043067, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы, предусматривающие применение леканемаба у субъекта с AD на доклинической стадии, раскрыты в клиническом испытании с идентификатором: NCT04468659 (ClinicalTrials.gov), которое включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент

Способы, наборы и комбинации, раскрытые в данном документе, включают антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связываться с тау-белком человека, содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 8 (HCDR2), SEQ ID NO: 9 (HCDR3), SEQ ID NO: 10 (LCDR1), SEQ ID NO: 11 (LCDR2) и SEQ ID NO: 12 (LCDR3), как определено согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связываться с тау-белком человека, содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 24 (HCDR1), SEQ ID NO: 25 (HCDR2), SEQ ID NO: 26 (HCDR3), SEQ ID NO: 27 (LCDR1), SEQ ID NO: 28 (LCDR2) и SEQ ID NO: 29 (LCDR3), как определено согласно IMGT. См., например, таблицу 11. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связываться с тау-белком человека, содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из переменного домена тяжелой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 15 и переменного домена легкой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 16 (например, определенных согласно Kabat или IMGT). В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связываться с тау-белком человека, содержат переменный домен тяжелой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 15 и переменный домен легкой цепи с последовательностью под SEQ ID NO: 16. См., например, таблицу 12.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, содержат человеческую константную область. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область содержит константную область тяжелой цепи, выбранную из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgE и их любых аллельных вариантов, раскрытых в сообщении Kabat. В настоящем изобретении можно использовать любую одну или несколько из таких последовательностей. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента предусматривает константную область легкой цепи, выбранную из константных областей κ - и λ -цепей и их любого аллельного варианта, как обсуждается в сообщении Kabat. В настоящем изобретении можно использовать любую одну или несколько из таких последовательностей. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают E2814 или его антигенсвязывающий фрагмент. E2814 раскрыто в US 2019/0112364 A1 как клон 7G6-HCzu25/LCzu18,

последовательности которого включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой любое из раскрытых в US 2019/0112364 A1, раскрытие которой полностью включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR и/или переменного домена из клона антитела 7G6-NCzu25/LCzu18, раскрытого в US 2019/0112364 A1, последовательности которого включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент получают с помощью клеток, продуцирующих антитела, депонированных в Американской коллекции типовых культур (10801 University Blvd., Манассас, штат Виргиния. 20110-2209) 11 октября 2017 г. под № доступа РТА-124524.

В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели или один раз в месяц.

В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, находящейся в диапазоне от 200 мг до 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 500 мг до 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 1000 мг до 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 1500 мг до 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 3000 мг до 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 200 мг до 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 200 мг до 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 200 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от 200 мг до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его

антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 200 мг, 500 мг, 1000 мг, 1500 мг, 2000 мг, 2500 мг, 3000 мг или 4500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 4500 мг. Дополнительную информацию касательно введения дозы и лекарственных форм антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые можно применять в способах, раскрытых в данном документе, например, антитела к тау-белку E2814, можно найти в международной заявке № PCT/IB2022/060604, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой E2814 или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят в дозе, составляющей 3000 мг, например, один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, вводят в сочетании с выделенным антителом к тау-белку или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с тау-белком человека, с выделенным антителом к протофибриллам A β или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, при введении один раз в две недели в дозе, составляющей 10 мг/кг, и выделенным антителом к тау-белку или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с тау-белком человека, при введении один раз в четыре недели в дозе, составляющей 1500 мг или 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят до наблюдения изменения уровня биомаркера в образце (например, наблюдения снижения содержания фосфорилированного тау-белка 217 в образце плазмы крови) относительно уровня в образце, взятом у субъекта до введения. В некоторых вариантах осуществления p-tau 217 можно измерять в образце, взятом у субъекта в один момент времени, и второй образец можно взять у субъекта в более поздний момент времени для измерения изменения p-tau 217 у субъекта. В некоторых вариантах осуществления уровень p-tau 217 в образце, взятом у субъекта после введения, снижается относительно уровня фосфорилированного тау-белка 217 в образце, взятом у субъекта до введения.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, повышено вследствие повышения количества p-tau 217 у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека,

снижено вследствие снижения количества p-tau 217 у субъекта. Из уровня техники известны способы измерения фосфорилированного тау-белка 217 в плазме крови, такие как иммунные анализы. Tatebe et al., *Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology*, 12 MOLECULAR NEURODEGENERATION 63 (Sept. 4, 2017).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят до выявления изменения распространения тау-белка, измеренного с помощью ПЕТ-визуализации. В некоторых вариантах осуществления ПЕТ-визуализацию тау-белка можно применять для подтверждения присутствия и/или измерения количества тау-белка в головном мозге субъектов с AD. В некоторых вариантах осуществления ПЕТ-сканирование тау-белка можно проводить в один момент времени, а второе ПЕТ-сканирование тау-белка можно проводить во второй более поздний момент времени для измерения распространения тау-белка у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, повышено вследствие наблюдения распространения тау-белка, измеренного с помощью ПЕТ-визуализации, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ПЕТ-визуализация тау-белка представляет собой ПЕТ-визуализацию тау-белка МК-6240.

Введение

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в одно и то же время, что и выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят из того же флакона, что и выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят из другого флакона, чем выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в течение некоторого периода времени до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в течение некоторого периода

времени до введения выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в течение пятидесяти двух недель до введения выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в течение двадцати четырех недель до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, и выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в ходе одного и того же клинического визита. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, и выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в ходе разных клинических визитов. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, и выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят субъекту внутривенно. В некоторых вариантах осуществления планирование времени введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, и выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, зависит от того, имеются ли у лица симптомы болезни Альцгеймера или отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого имеются симптомы болезни Альцгеймера, выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека. В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого имеются симптомы болезни Альцгеймера, выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, вводят в течение 24 недель до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, в

сочетании с выделенным антителом к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого имеются симптомы болезни Альцгеймера, выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят в течение 24 недель, затем выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в сочетании с выделенным антителом к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, с недели 24 до недели 52 и/или с недели 24 до недели 208.

В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера, выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят до введения выделенного антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера, выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в течение 52 недель до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, в сочетании с выделенным антителом к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления пациенту, у которого отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в течение 52 недель, затем выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, вводят в сочетании с выделенным антителом к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающим фрагментом, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, с недели 52 до недели 208.

Семейный анамнез и доминантно наследуемая болезнь Альцгеймера

В некоторых вариантах осуществления в семейном анамнезе у субъекта имеется болезнь Альцгеймера, например, в анамнезе у члена семьи болезнь Альцгеймера диагностирована до возраста 60 лет.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется доминантно наследуемая болезнь Альцгеймера (DIAD). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация в по меньшей мере одном из трех генов: белка-предшественника амилоида (*APP*), пресенилина 1 (*PSEN1*) или пресенилина 2 (*PSEN2*). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация в гене *APP*. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация в гене *PSEN1*. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация в гене *PSEN2*. Конкретные мутации

в генах *APP*, *PSEN1* или *PSEN2*, которые участвуют в DIAD, известны из уровня техники (например, Cruts & Van Broeckhoven, 1998; Cruts, Theuns, & Van Broeckhoven, 2012; Ryman et al., 2014; Sherva & Kowall, 2018).

Исходы лечения

В некоторых вариантах осуществления балл согласно CDR-SB у субъекта улучшается относительно балла до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, в соответствии со способами лечения, раскрытыми в данном документе. В некоторых вариантах осуществления балл согласно ADAS-cog у субъекта улучшается относительно балла до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, в соответствии со способами лечения, раскрытыми в данном документе. В некоторых вариантах осуществления балл согласно MMSE у субъекта улучшается относительно балла до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, в соответствии со способами лечения, раскрытыми в данном документе. В некоторых вариантах осуществления балл согласно CDR у субъекта улучшается относительно балла до введения выделенного антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, в соответствии со способами лечения, раскрытыми в данном документе.

Фармацевтические комбинации и наборы

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, описанные в данном документе, представлены в форме фармацевтической комбинации. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, и/или выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, описанные в данном документе, представлены в форме набора, например, содержащего один или несколько флаконов, содержащих антитела или антигенсвязывающие фрагменты, и инструкции для введения, например, одновременного введения. В некоторых вариантах осуществления антитела или

антигенсвязывающие фрагменты в наборе составлены для введения, например, внутривенного введения, например, составлены, как раскрыто выше.

Подкожное введение

В некоторых вариантах осуществления субъекту подкожно вводят дозу антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, субъекту можно вводить от 400 мг до 800 мг или от 400 мг до 1500 мг, как, например, 720 мг, антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента. Антитело может представлять собой леканемаб. Антитело можно вводить с определенной частотой, например, два раза в неделю, один раз в неделю (QW), один раз в две недели (каждые две недели или Q2W) или один раз в месяц, в течение некоторого периода времени, например, в течение по меньшей мере 52 недель или 18 месяцев, или до достижения определенного(-ых) критерия(-ев) (например, определенных критериев с точки зрения поведения и/или биомаркеров). В некоторых вариантах осуществления затем субъекту вводят поддерживающую дозу антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, например, с определенной частотой и в течение некоторого периода времени или до достижения определенных критериев. Доза, частота, период времени введения и критерии могут быть такими же, как предыдущая лечебная доза, частота, период времени введения и/или критерии, или отличаться от них.

В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят один раз в неделю в виде двух одновременных или последовательных подкожных инъекций, например, в общей дозе, составляющей 720 мг в неделю. В некоторых вариантах осуществления лечение проводят в течение по меньшей мере 52 недель или в течение по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления средство лечения вводят с помощью подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления средство лечения вводят с помощью подкожного автоинъектора.

В некоторых вариантах осуществления после периода времени получения лечебной дозы (например, две одновременные или последовательные подкожные инъекции, например, в общей дозе, составляющей 720 мг в неделю), например, через 18 месяцев, вводят поддерживающую дозу, например, подкожно, например, два раза в неделю или один раз в неделю, например, из расчета 720 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления вводят более одной лечебной дозы и более одной поддерживающей дозы антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, где поддерживающие дозы вводят в меньшем количестве и/или со сниженной частотой относительно лечебных доз. В некоторых вариантах осуществления критерии перехода на поддерживающую дозу или выбора меньшего количества или частоты поддерживающей дозы могут включать изменения биомаркеров, такие как повышение соотношения Аβ₄₂/40, наблюдаемое в образце (например, образце плазмы крови), относительно соотношения в образце, взятом у субъекта до лечения, снижение уровня pTau₂₁₇ или pTau₁₈₁ в образце, взятом у

субъекта после лечения, и/или снижение SUVr для амилоида при PET-визуализации после лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, находятся в форме фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, вводят посредством одного или нескольких шприцев и/или автоинъекторов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, вводят в живот.

В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере 80 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело присутствует в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей от 80 мг/мл до 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей от 85 мг/мл до 275 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей от 90 мг/мл до 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей от 95 мг/мл до 225 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам A β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей

от 100 мг/мл до 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 80 мг/мл, 90 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, 210 мг/мл, 220 мг/мл, 230 мг/мл, 240 мг/мл, 250 мг/мл, 260 мг/мл, 270 мг/мл, 280 мг/мл, 290 мг/мл или 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, представляют собой леканемаб.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный компонент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный компонент в фармацевтической композиции выбран из фармацевтически приемлемых буферов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый буфер представляет собой цитратный буфер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый буфер представляет собой гистидиновый буфер. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный компонент в фармацевтической композиции выбран из эмульгаторов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный компонент в фармацевтической композиции выбран из лимонной кислоты (или моногидрата лимонной кислоты), хлорида натрия, гистидина (и/или гидрохлорида гистидина), аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) и полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный компонент в фармацевтической композиции выбран из лимонной кислоты (и/или моногидрата лимонной кислоты), аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) и полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный компонент в фармацевтической композиции выбран из гистидина (и/или гидрохлорида гистидина),

аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) и полисорбата 80.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит аргинин (и/или гидрохлорид аргинина). В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 100 мМ до 400 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 110 мМ до 380 мМ, от 120 мМ до 360 мМ, от 125 мМ до 350 мМ, от 140 мМ до 340 мМ, от 160 мМ до 325 мМ, от 175 мМ до 300 мМ или от 200 мМ до 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 110 мМ до 150 мМ, от 150 мМ до 200 мМ, от 200 мМ до 250 мМ, от 250 мМ до 300 мМ, от 300 мМ до 350 мМ или от 350 мМ до 380 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) составляет 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) составляет 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) составляет 350 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит гистидин. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 10 мМ до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 10 мМ до 100 мМ, от 12 мМ до 80 мМ, от 14 мМ до 60 мМ, от 15 мМ до 55 мМ, от 15 мМ до 35 мМ или от 15 мМ до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 50 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления концентрация полисорбата 80 в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,01 до 0,1% вес/об., от 0,01 до 0,08% вес/об., от 0,02 до 0,08% вес/об., от 0,03 до 0,07% вес/об. или от 0,04 до 0,06% вес/об. В некоторых вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 0,01% вес/об., 0,02% вес/об., 0,03% вес/об., 0,04% вес/об., 0,05% вес/об., 0,06% вес/об., 0,07% вес/об. или 0,08% вес/об. В некоторых вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 0,02% вес/об. В некоторых вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в фармацевтической композиции в концентрации, составляющей 0,05% вес/об.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит

моногидрат лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления концентрация моногидрата лимонной кислоты в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 10 мМ до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация моногидрата лимонной кислоты в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 10 мМ до 100 мМ, от 10 мМ до 90 мМ, от 15 мМ до 85 мМ, от 20 мМ до 80 мМ, от 25 мМ до 75 мМ, от 30 мМ до 70 мМ, от 30 мМ до 60 мМ или от 30 мМ до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация моногидрата лимонной кислоты в фармацевтической композиции составляет 50 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, характеризуется рН в диапазоне от 4,5 до 5,5. В некоторых вариантах осуществления рН в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 4,0 до 6,0, от 4,2 до 5,8, от 4,3 до 5,7, от 4,4 до 5,6 или от 4,5 до 5,5. В некоторых вариантах осуществления рН составляет 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 или 5,5. В некоторых вариантах осуществления рН составляет 5,0.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, могут находиться в форме раствора и/или любого другого жидкого состава, который средний специалист в данной области сочтет подходящим. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде стерильной, апиrogenной жидкости для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой солевой раствор.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой жидкую лекарственную форму, содержащую антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, которые связываются с протофибриллами Аβ, такое как леканемаб, и дополнительно содержащую, например, моногидрат лимонной кислоты, аргинин, гидрохлорид аргинина и полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 100 мг/мл антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как леканемаб, 50 мМ моногидрата лимонной кислоты, 110 мМ аргинина, 240 мМ гидрохлорида аргинина и 0,05% (вес/об.) полисорбата 80 и характеризуется рН $5,0 \pm 0,4$.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой жидкую лекарственную форму, содержащую антитело к протофибриллам Аβ, которое связывается с протофибриллами Аβ, такое как леканемаб, и дополнительно содержащую, например, гистидин, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид аргинина и полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 100 мг/мл или 200 мг/мл антитела к протофибриллам Аβ, которое связывается с

протофибриллами Аβ, такого как леканемаб, 25 мМ гистидина и гидрохлорида гистидина, 200 мМ гидрохлорида аргинина и 0,05% (вес/об.) полисорбата 80 и характеризуется рН 5,0±0,4. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 200 мг/мл леканемаба, 200 мМ аргинина 25 мМ гистидина и гидрохлорида гистидина, 0,05% (вес/об.) полисорбата 80 в виде стерильного водного раствора.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкую лекарственную форму, содержащую антитело к протофибриллам Аβ, которое связывается с протофибриллами Аβ, такое как леканемаб, и дополнительно содержащую, например, гистидин, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид аргинина и полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 200 мг/мл антитела к протофибриллам Аβ, которое связывается с протофибриллами Аβ, такого как леканемаб, 50 мМ гистидина и гидрохлорида гистидина, 125 мМ гидрохлорида аргинина и 0,02% (вес/об.) полисорбата 80 и характеризуется рН 5,0±0,4.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкую лекарственную форму, содержащую антитело к протофибриллам Аβ, которое связывается с протофибриллами Аβ, такое как леканемаб, и дополнительно содержащую, например, гистидин, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид аргинина и полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 200 мг/мл антитела к протофибриллам Аβ, которое связывается с протофибриллами Аβ, такого как леканемаб, 50 мМ лимонной кислоты (и/или моногидрата лимонной кислоты), 125 мМ аргинина (и/или гидрохлорида аргинина) и 0,02% (вес/об.) полисорбата 80 и характеризуется рН 5,0±0,4.

Иллюстративные составы для подкожного введения также раскрыты в РСТ/IV2021/000155, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

При использовании в данном документе термин “поддерживающая доза” относится к дозировке, вводимой субъекту для поддержания требуемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для субъекта является такой же, как и доза в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят однократно или несколько раз. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят один раз в неделю, каждые две недели, каждые 4 недели, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 10 недель, каждые 12 недель (каждые три месяца или раз в квартал), каждые 16 недель, каждые 24 недели (каждые шесть месяцев или раз в полгода), каждые 48 недель, один раз в месяц, каждые 2 месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 6 месяцев или каждые 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза содержит антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления

поддерживающая доза составляет от 300 мг до 800 мг, от 300 мг до 400 мг, от 400 мг до 500 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 600 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 700 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 800 мг, от 700 мг до 750 мг, или 750 мг до 800 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 300 мг, 310 мг, 320 мг, 330 мг, 340 мг, 350 мг, 360 мг, 370 мг, 380 мг или 390 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 400 мг, 410 мг, 420 мг, 430 мг, 440 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг или 490 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 500 мг, 510 мг, 520 мг, 530 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 570 мг, 580 мг или 590 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 600 мг, 610 мг, 620 мг, 630 мг, 640 мг, 650 мг, 660 мг, 670 мг, 680 мг или 690 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 700 мг, 710 мг, 720 мг, 730 мг, 740 мг, 750 мг, 760 мг, 770 мг, 780 мг или 790 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет от 800 мг до 1600 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 800 мг до 900 мг, от 900 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1400 мг, от 1200 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1600 мг, от 1400 мг до 1500 мг или от 1500 мг до 16000 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 800 мг, 820 мг, 840 мг, 860 мг, 880 мг, 900 мг, 920 мг, 940 мг, 960 мг или 980 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1000 мг, 1020 мг, 1040 мг, 1060 мг, 1080 мг, 1100 мг, 1120 мг, 1140 мг, 1160 мг или 1180 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1200 мг, 1220 мг, 1240 мг, 1260 мг, 1280 мг, 1300 мг, 1320 мг, 1340 мг, 1360 мг или 1380 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1400 мг, 1420 мг, 1440 мг, 1460 мг, 1480 мг, 1500 мг, 1520 мг, 1540 мг, 1560 мг или 1580 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу предоставляют в виде однократного введения, например, вводят в виде однократной подкожной инъекции, составляющей 1440 мг, или в виде двух или более введений, двух введений по 720 мг с получением в общей сложности 1440 мг, четырех введений по 360 мг с получением в общей сложности 1440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 3600 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 580 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу, составляющую 720 мг, предоставляют в виде однократного введения или в виде двух введений по 360 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу предоставляют в виде однократного введения, например вводят в виде однократной подкожной инъекции, составляющей 720 или 1440 мг, или в виде двух или более введений, например, двух одновременных введений по 360 мг с получением в общей сложности 720 мг, или двух введений по 720 мг с получением в

общей сложности 1440 мг, или четырех введений по 360 мг с получением в общей сложности 1440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 120 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 180 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 240 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 360 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 480 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 540 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 580 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 840 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 900 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 960 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1080 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1260 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1320 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл), состава для подкожного введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг один раз в две недели, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 1440 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу предоставляют в виде однократного введения 1440 мг один раз в две недели, включающего два одновременных, например, два последовательных, введения по 720 мг состава для подкожного введения с получением в общей сложности 1440 мг или четыре последовательных введения по 360 мг с получением в общей сложности 1440 мг.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят однократно или несколько раз. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят при более низкой дозе, чем в ходе более раннего курса лечения, и/или вводят реже, чем в ходе более раннего курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят в виде подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления лечебную дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления частота для введения поддерживающей дозы составляет через неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят каждые две недели (один раз в две недели). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят каждые четыре недели (один раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые восемь недель (2 месяца). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят каждые три месяца (каждые двенадцать недель или один раз в квартал). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят каждые шесть месяцев (каждые 24 недели или один раз в полгода). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для субъекта является такой же, как и доза в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет такую же величину дозы, как и доза до введения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза представляет собой более низкую по величине дозу, чем доза до введения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят с такой же частотой введения доз, что и дозу до введения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят с более низкой частотой введения доз, чем дозу до введения поддерживающей дозы.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в неделю состава для подкожного введения на основе антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны

связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в квартал. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в квартал. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые четыре недели (один раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые восемь недель (2 месяца). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для подкожного введения вводят каждые три месяца (двенадцать недель или один раз в квартал). В некоторых вариантах осуществления с подкожным введением поддерживающую дозу вводят один раз в неделю, каждые две недели, каждые 4 недели, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 10 недель, каждые 12 недель, каждые 16 недель, каждые 24 недели, каждые 48 недель, один раз в месяц, каждые 2 месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 6 месяцев или каждые 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для подкожного введения содержит антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе, составляющей от 300 мг до 800 мг, от 300 мг до 400 мг, от 400 мг до 500 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 600 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 700 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 800 мг, от 700 мг до 750 мг или от 750 мг до 800 мг. В некоторых вариантах осуществления

поддерживающая доза составляет 300 мг, 310 мг, 320 мг, 330 мг, 340 мг, 350 мг, 360 мг, 370 мг, 380 мг или 390 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 400 мг, 410 мг, 420 мг, 430 мг, 440 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг или 490 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 500 мг, 510 мг, 520 мг, 530 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 570 мг, 580 мг или 590 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 600 мг, 610 мг, 620 мг, 630 мг, 640 мг, 650 мг, 660 мг, 670 мг, 680 мг или 690 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 700 мг, 710 мг, 720 мг, 730 мг, 740 мг, 750 мг, 760 мг, 770 мг, 780 мг или 790 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет от 800 мг до 1600 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 800 мг до 900 мг, от 900 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1400 мг, от 1200 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1600 мг, от 1400 мг до 1500 мг или от 1500 мг до 16000 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 800 мг, 820 мг, 840 мг, 860 мг, 880 мг, 900 мг, 920 мг, 940 мг, 960 мг или 980 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1000 мг, 1020 мг, 1040 мг, 1060 мг, 1080 мг, 1100 мг, 1120 мг, 1140 мг, 1160 мг или 1180 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1200 мг, 1220 мг, 1240 мг, 1260 мг, 1280 мг, 1300 мг, 1320 мг, 1340 мг, 1360 мг или 1380 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1400 мг, 1420 мг, 1440 мг, 1460 мг, 1480 мг, 1500 мг, 1520 мг, 1540 мг, 1560 мг или 1580 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу предоставляют в виде однократного введения, например, вводят в виде однократной подкожной инъекции 720 мг или 1440 мг, или в виде двух или более введений, например, двух одновременных введений по 360 мг с получением в общей сложности 720 мг, или двух введений по 720 мг с получением в общей сложности 1440 мг, или четырех введений по 360 мг с получением в общей сложности 1440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 580 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде однократного введения 720 мг или двух введений по 360 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 1440 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 360 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 1440 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу предоставляют в виде однократного введения 1440 мг один раз в две недели, включающем два одновременных, например, последовательных, введения 720 мг состава для подкожного введения с получением в общей сложности 1440 мг.

В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг (2×1,8 мл при 400 мг/2 мл), например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным или, например, в течение некоторого периода времени, например, по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, с последующим переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, каждые восемь недель. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу

для внутривенного введения, составляющую 10 мг/кг, один раз в квартал. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу субъекту вводят в том же количестве и/или с той же частотой, что и дозу в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для субъекта составляет 50% от дозы в течение периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят внутривенно, например, после периода внутривенного лечения, как раскрыто выше. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения, например, дозу 10 мг/кг леканемаба, вводят каждую неделю, каждые две недели, каждый месяц, каждые два месяца или каждые три месяца (один раз в квартал). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые восемь недель (2 месяца). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые три месяца (один раз в квартал). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу для внутривенного введения вводят каждые 24 недели (каждые шесть месяцев или один раз в полгода). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для внутривенного введения составляет от 2,5 мг/кг до 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения один раз в две недели, составляющей 10 мг/кг леканемаба. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения, составляющей 10 мг/кг, каждые четыре недели (один раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения, составляющей 10 мг/кг, каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения, составляющей 10 мг/кг, каждые восемь недель (2 месяца). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения, составляющей 10 мг/кг, каждые двенадцать недель (каждые три месяца или один раз в квартал). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде дозы для внутривенного введения, составляющей 10 мг/кг, каждые 24 недели (каждые шесть месяцев или один раз в полгода). В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает

внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в восемь недель. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления пациент начинает с поддерживающей дозы для внутривенного введения, например, с введения дозы 10 мг/кг леканемаба, как раскрыто выше, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления пациент начинает с поддерживающей дозы для подкожного введения, например, подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения, например, введение дозы 10 мг/кг леканемаба, как раскрыто выше.

связываться с протофибриллами A β человека, вводят один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления величину дозы и/или частоту введения доз можно снижать после достижения требуемого терапевтического эффекта. Сниженная частота может представлять собой каждые две недели или каждые 4 недели, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 10 недель, каждые 12 недель, каждые 16 недель, один раз в месяц, каждые 2 месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 6 месяцев или каждые 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления требуемый терапевтический эффект, который связан со снижением величины дозы или частоты введения доз, может представлять собой один или несколько эффектов, выбранных из снижения количества амилоида в головном мозге, снижения SUVr для амилоида при PET-визуализации, повышение соотношения A β 42/40 в плазме крови, снижение количества p-tau181 в плазме крови и изменений других биомаркеров, коррелирующих со снижением количества амилоида в головном мозге, которые достигают достаточных или предварительно определенных уровней. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, прекращается, если требуемый терапевтический эффект сохраняется после снижения величины дозы или частоты введения дозы. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, прекращают, если требуемый терапевтический эффект, который может быть оценен по одному или нескольким показателям, выбранным из снижения количества амилоида в головном мозге, снижения SUVr для амилоида при PET-визуализации, повышения соотношения A β 42/40 в плазме крови, снижения количества p-tau181 в плазме крови и изменений других биомаркеров, коррелирующих со снижением количества амилоида в головном мозге, не достигнут или не представляет собой достаточные или предварительно определенные уровни у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает подкожное введение леканемаба дважды в неделю, например, в количестве 720 мг на дозу, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления лечение продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто требуемое улучшение одного или нескольких биомаркеров или другого показателя исхода лечения, например, когда в образце (например, образце плазмы крови) наблюдается увеличение соотношения A β 42/40 по сравнению с соотношением в образце, взятом у субъекта до начала лечения, например, до начала 18-месячного лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта была диагностирована AD на ранней стадии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта было диагностировано наличие легкого когнитивного нарушения, с промежуточной вероятностью обусловленного болезнью Альцгеймера, и/или было диагностировано наличие легкой деменции при болезни

Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает измерение концентрации β -амилоида 1-42 ($A\beta_{42}$) и концентрации β -амилоида 1-40 ($A\beta_{40}$) в первом образце крови, полученном от субъекта, с определением первого соотношения $A\beta_{42}$ и $A\beta_{40}$ (соотношения $A\beta_{42}/40$). В некоторых вариантах осуществления субъекту затем вводят терапевтически эффективную дозу антитела к протофибриллам β -амилоида ($A\beta$). В некоторых вариантах осуществления второй образец крови получают после первого образца для определения второго соотношения $A\beta_{42}/40$. В некоторых вариантах осуществления второй образец крови получают от субъекта после остановки лечения или снижения его интенсивности. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения $A\beta_{42}/40$ используют для определения второй терапевтически эффективной дозы. В некоторых вариантах осуществления субъекту, у которого второе соотношение является повышенным по сравнению с первым соотношением, вводят вторую терапевтически эффективную дозу, содержащую такое же или меньшее количество антитела к протофибриллам $A\beta$ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами $A\beta$ человека, по сравнению с первой дозой для субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту, у которого второе соотношение является более низким по сравнению с первым соотношением, вводят вторую терапевтически эффективную дозу, содержащую большее количество антитела к протофибриллам $A\beta$ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами $A\beta$ человека, по сравнению с первой дозой. В некоторых вариантах осуществления субъекту, у которого второе соотношение является более низким по сравнению с первым соотношением, вводят другое средство для лечения АД. Первую терапевтически эффективную дозу можно вводить несколько раз (например, один раз в две недели или один раз в месяц в течение 6-18 месяцев) перед изменением на вторую терапевтически эффективную дозу или схему введения доз после измерения второго соотношения $A\beta_{42}/40$. В некоторых вариантах осуществления первую терапевтически эффективную дозу можно вводить в течение по меньшей мере 18 месяцев перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления первую терапевтически эффективную дозу можно вводить до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления первую терапевтически эффективную дозу можно вводить до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным (например, согласно измерению уровня амилоида или тау-белка с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET), уровня $A\beta_{1-42}$ и/или соотношения $A\beta_{1-42}/1-40$ в спинномозговой жидкости, уровня общего тау-белка в спинномозговой жидкости, уровня нейрогранина в спинномозговой жидкости, уровня пептида легкой цепи нейрофиламента (NfL) в спинномозговой жидкости и биомаркеров крови согласно измерению в сыворотке или плазме крови (например, уровней $A\beta_{1-42}$, соотношения двух форм β -амилоидного пептида (соотношения $A\beta_{1-42}/1-40$), уровней в плазме крови общего тау-белка (T-tau) плазмы

крови, уровней фосфорилированных изоформ тау-белка (P-tau) (включая тау-белок, фосфорилированный в положении 181 (P-tau181), 217 (P-tau217) и 231 (P-tau231)), глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и/или легкой цепи нейрофиламента (NfL)), перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления первую терапевтически эффективную дозу можно вводить до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, например, согласно измерению соотношения A β 42/40, составляющего 0,092-0,094 или выше (например, составляющего 0,092 или выше), или показателя амилоид-отрицательного статуса по SUVR согласно PET с использованием флорбетапира, составляющего 1,17 или меньше, перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления первую терапевтически эффективную дозу можно вводить до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, например, согласно измерению соотношения A β 42/40, превышающего 0,092, или показателя амилоид-отрицательного статуса по SUVR согласно PET с использованием флорбетапира, составляющего 1,17 или меньше, перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу.

В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения (например, в количестве 10 мг/кг, например, один раз в две недели или каждые 4, 6, 8, 10 или 12 недель). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг (например, введение леканемаба в количестве 10 мг/кг) один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения

один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг (например, введение леканемаба в количестве 10 мг/кг) один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения каждые восемь недель. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения каждые два месяца. В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг (например, введение леканемаба в количестве 10 мг/кг) один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ в количестве 720 мг один раз в неделю, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения (например, в количестве 720 мг, например, один раз в неделю, один раз в две недели или каждые 4, 6, 8, 10 или 12 недель). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 360 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в неделю (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное

введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в неделю (например, в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в две недели (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждый месяц (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг (например, введение леканемаба в количестве 10 мг/кг) один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые шесть недель (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые восемь недель (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые два месяца (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах

осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в квартал (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг).

В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 г, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в неделю (например, в дозе, составляющей 720 мг, или в дозе, составляющей 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения два раза в неделю (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в неделю (например, однократную дозу, составляющую 360 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор,

пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в месяц (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые шесть недель (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые восемь недель (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения каждые два месяца (например, в дозе, составляющей 720 мг). В некоторых вариантах осуществления первая терапевтически эффективная доза предусматривает подкожное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, один раз в неделю, например, подкожную инъекцию 720 мг, включающую две одновременные, например, последовательные, инъекции в данную неделю по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для подкожного введения один раз в квартал (например, в дозе, составляющей 720 мг).

В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам A β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами A β человека, в количестве 10 мг/кг

один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев перед переходом на поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления субъекта переводят на поддерживающую дозу без первоначальной стадии постепенного подбора поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления субъекта переводят на поддерживающую дозу с по меньшей мере одной стадией постепенного подбора поддерживающей дозы, например, дозировку или частоту введения у субъекта можно снизить в несколько стадий до достижения конечной схемы введения поддерживающей дозы (например, с постадийным снижением от схемы подкожного введения лечебной дозы 720 мг один раз в неделю до схемы введения поддерживающей дозы 360 мг один раз в неделю или 720 мг один раз в две недели посредством промежуточного введения доз с промежуточными количествами или периодами времени, таких как 540 мг один раз в неделю или 720 мг каждые 10 дней). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для субъекта является такой же, как и доза в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза для субъекта составляет 50% от дозы в течение периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу для внутривенного введения один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает

мере 18 месяцев или например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу 720 мг для подкожного введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу 720 мг для подкожного введения один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, например, в течение по меньшей мере 18 месяцев или, например, до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным, перед переходом на поддерживающую дозу 720 мг для подкожного введения один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления пациент начнет лечение, предусматривающее внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг, затем перейдет на лечение, предусматривающее подкожное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, например, в дозе, составляющей 720 мг. В некоторых вариантах осуществления а пациент начнет лечение, предусматривающее внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, затем перейдет на лечение, предусматривающее подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, например, в течение общего периода лечения, составляющего по меньшей мере 18 месяцев или до тех пор, пока пациент не станет амилоид-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления пациент начнет лечение, предусматривающее внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, затем перейдет на лечение, предусматривающее подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, перед переходом на поддерживающую дозу 360 мг для подкожного введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления пациент начнет лечение, предусматривающее внутривенное введение антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, в количестве 10 мг/кг один раз в две недели, затем перейдет на лечение, предусматривающее подкожное введение леканемаба один раз в неделю, например, в дозе, составляющей 720 мг, перед переходом на поддерживающую

дозу 720 мг для подкожного введения один раз в месяц.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека (например, леканемаба). В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции один раз в неделю состава для подкожного введения на основе антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в квартал. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в виде подкожной инъекции 720 мг, включающей две одновременные, например, последовательные, инъекции по 360 мг ($2 \times 1,8$ мл при 400 мг/2 мл) состава для подкожного введения, один раз в квартал.

В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, находящейся в диапазоне от 300 мг до 800 мг или от 400 до 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 300 мг до 400 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 400 мг до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 400 мг до 450 мг. В некоторых вариантах

связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 1300 мг до 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 1400 мг до 1600 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 1400 мг до 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей от 1500 мг до 1600 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 800 мг, 820 мг, 840 мг, 860 мг, 880 мг, 900 мг, 920 мг, 940 мг, 960 мг или 960 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 1000 мг, 1020 мг, 1040 мг, 1060 мг, 1080 мг, 1100 мг, 1120 мг, 1140 мг, 1160 мг или 1180 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 1200 мг, 1220 мг, 1240 мг, 1260 мг, 1280 мг, 1300 мг, 1320 мг, 1340 мг, 1360 мг или 1380 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 1400 мг, 1400 мг, 1440 мг, 1460 мг, 1480 мг, 1500 мг, 1520 мг, 1540 мг, 1560 мг или 1580 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 880 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 1160 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, вводят подкожно в дозе, составляющей 1440 мг.

Дополнительные иллюстративные дозы для подкожного введения, частоты введения дозы, поддерживающие дозы и составы для подкожного введения, которые могут применяться в способах, обсуждаемых в данном документе, раскрыты в Международной заявке № PCT/US2022/041926, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, применяемые в способах, раскрытых в данном документе, доставляются с помощью автоинъектора. В некоторых вариантах

осуществления автоинъектор обеспечивает подкожную доставку антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления автоинъектор обеспечивает доставку инъекции объемом 1,1 мл. В некоторых вариантах осуществления автоинъектор обеспечивает доставку инъекции объемом 1,4 мл. В некоторых вариантах осуществления автоинъектор обеспечивает доставку инъекции объемом 1,8 мл. В некоторых вариантах осуществления автоинъектор обеспечивает подкожную доставку приблизительно 400-800 мг, например, 360 мг антитела к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающего фрагмента.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие. Содержание всех литературных источников, патентов и опубликованных заявок на патент, цитируемых на всем протяжении данной заявки, а также фигур включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Пример 1. Лечение болезни Альцгеймера с помощью леканемаба, вводимого в сочетании с E2814

1.1. Выбор дозы в двойном слепом периоде

1.1.1. E2814

1500 мг E2814, антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, вводят внутривенно (IV) каждые 4 недели. Исследование при более высокой дозе (3000 мг или 4500 мг) может быть рассмотрено в будущей поправке к протоколу на основе данных по безопасности, РК и ТЕ для более высоких доз.

1.1.2. Леканемаб

Лечение леканемабом будут вводить в количестве 10 мг/кг посредством IV инфузии Q2W.

1.2. Дизайн исследования для конкретных лекарственных средств

Это плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы II/III для оценки терапевтических эффектов E2814 при его введении отдельно или одновременно с леканемабом в отношении безопасности, переносимости, эффективности с точки зрения биомаркеров, когнитивной деятельности и клинической практики.

Критерии включения включают:

Индивидуумы в возрасте 18-80 лет;

Индивидуумы, знающие о том, что у них имеется мутация, вызывающая болезнь Альцгеймера;

Находятся в пределах от -10 до +10 лет от прогнозируемого или фактического возраста появления когнитивных симптомов;

Нормальная когнитивная функция или с легким когнитивным расстройством или легкой деменцией, балл согласно Шкале оценки клинической деменции (CDR) 0-1 (включительно);

Свободное владение языком, одобренным для испытания, и сведения,

подтверждающие адекватную преморбидную интеллектуальную деятельность;

Способен подвергнуться магнитно-резонансной томографии (MRI), поясничной пункции (LP), позитронно-эмиссионной томографии (PET) и пройти все связанные с исследованием тесты и оценки;

Для женщин детородного возраста, если партнер не стерилизован, участница должна согласиться на использование эффективных мер контрацепции (гормональная контрацепция, внутриматочная спираль, половое воздержание, барьерный метод со спермицидом);

Зрительные и слуховые способности, достаточные для осуществления всех аспектов когнитивных и функциональных оценок;

Имеет партнера по исследованию, который, по мнению исследователя, способен предоставлять точную информацию о когнитивных и функциональных способностях субъекта, который согласен предоставлять информацию во время визитов в рамках исследования, требующих участия независимого источника информации для заполнения опросника шкалы.

Критерии исключения включают:

Значительное неврологическое заболевание (отличное от AD) или психиатрическое заболевание, которые могут в настоящее время или в ходе исследования повлиять на когнитивные функции или способность участника завершить исследование;

В группе высокого риска суицида, например, значительные суицидальные мысли или попытки в пределах последних 12 месяцев - текущая стабильная легкая депрессия или текущее применение антидепрессантов не являются основанием для исключения;

Наличие в анамнезе или в настоящее MRI-сканограмм головного мозга, указывающих на любое другое значительное отклонение;

Нарушение, связанное с употреблением психоактивных веществ или алкоголя в настоящее время или в пределах последнего 1 года;

Наличие кардиостимуляторов, клипс для аневризмы, искусственных сердечных клапанов, ушных имплантатов или посторонних металлических предметов в глазах, коже или теле, которые могут препятствовать проведению MRI-сканирования;

Наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, нарушений со стороны печени/почек, инфекционных заболеваний или иммунного нарушения, или метаболических/эндокринных нарушений;

Прием антикоагулянтов, отличных от аспирина в низкой дозе (≤ 325 мг);

Подвергались воздействию моноклонального антитела, нацеливающегося на бета-амилоидный пептид, в пределах последних шести месяцев;

Рак в анамнезе в пределах последних 5 лет, за исключением базальноклеточной карциномы, неплоскоклеточного рака кожи, рака предстательной железы или карциномы *in situ* с отсутствием значительного прогрессирования на протяжении последних 2 лет;

Положительный тест мочи или сыворотки крови на беременность или планы либо желания забеременеть в ходе испытания;

Субъекты, которые не смогли пройти все тесты, связанные с исследованием, в том числе из-за наличия имплантированного металла, который нельзя удалить для MRI-сканирования, которым требовалось применение антикоагулянтов и состояние беременности.

Примерно 168 участников будут включены в группу слепого исследования лекарственного средства E2814, по 84 участника в каждой из двух когорт. Все 168 участников в пределах от -10 до +10 предполагаемых лет от появления симптома (EYO) будут распределены в 2 когорты на основе их исходного показателя CDR (неделя 0) следующим образом.

Популяция с симптомами (когорта 1): минимум 84 участника с CDR=0,5-1 (с симптомами легкого когнитивного расстройства).

Популяция без симптомов (когорта 2): минимум 84 участника с CDR=0 (нормальная когнитивная функция).

Участников будут рандомизировать 1:1 в группы активного препарата E2814 и плацебо (фиг. 1) с помощью алгоритма минимизации, включающего следующие факторы на момент времени рандомизации:

1. Балл согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB; 0, от 0,5 до 1, от 1,5 до 3, > 3);
2. Предполагаемое количество лет от появления симптома (EYO) (от -10 до -5, от -4 до -1, от 0 до 4, от 5 до 10);
3. Тип гена (APP, PSEN1, PSEN2);
4. Годы обучения (< 12, 12, от 13 до 16, > 16);
5. Возраст (от 18 до 40, от 41 до 55, от 56 до 80 лет);
6. Наличие аллеля APOE4 (APOE4-положительный, APOE4-отрицательный);
7. Регион (США/Австралия/Канада, Европа, остальные страны мира);
8. Исследовательский центр и
9. Пол (мужской, женский).

Алгоритм минимизации рандомизации будет использоваться для достижения двух целей: 1) сбалансировать прогностические факторы, которые влияют, или непрогностические факторы, которые могут влиять на клиническое и когнитивное прогрессирование (эти факторы включают CDR-SB на исходном уровне, EYO, возраст при рандомизации, годы обучения и регион), и 2) сбалансировать факторы, которые могут влиять на нежелательные явления или мешать эффектам лекарственных средств (эти факторы включают генотип, аллель APOE4 и пол).

E2814 или плацебо будут вводить одновременно с немаскированным леканемабом как часть группы слепого исследования лекарственного средства E2814. E2814 или плацебо будут вводить внутривенно каждые 4 недели (Q4W) в дозе, составляющей 1500 мг, а леканемаб будут вводить внутривенно каждые две недели (Q2W) в количестве 10 мг/кг, при этом каждая когорта начинает лечение каждым препаратом в различные моменты времени, как указано на **фиг. 2**. Участники будут продолжать получать лечение

до тех пор, пока все одновременно включенные в исследование участники не получат лечение в течение как минимум 4 лет (210 недель) или не будут исключены (общее закрытие). Каждая группа начнет лечение с помощью E2814 или плацебо и леканемаба для одновременного введения следующим образом.

Популяция с симптомами (когорта 1)

На неделе 0 участники будут получать 10 мг/кг немаскированного леканемаба, вводимого внутривенно каждые две недели (Q2W) на протяжении полного периода лечения.

На неделе 24 участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 для получения 1500 мг E2814 или плацебо внутривенно Q4W маскированным образом в течение оставшейся части их периода лечения.

Популяция без симптомов (когорта 2)

На неделе 0 участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 для получения 1500 мг E2814 или плацебо внутривенно Q4W маскированным образом в течение всего периода лечения.

На неделе 52 всем участникам будут вводить 10 мг/кг немаскированного леканемаба внутривенно Q2W в течение оставшейся части их периода лечения.

За счет разнесения по времени введения каждого лекарственного средства таким образом возможно оценить эффекты леканемаба и E2814 по отдельности, прежде чем оценивать эти лекарственные средства вместе.

1.3. Обоснование для целей и конечных точек в отношении биомаркеров

Исходя из развития патофизиологии тау-белка на различных фазах DIAD, первичной конечной точкой исследования для популяции с симптомами (когорта 1) является содержание тау-белка при PET-визуализации, а ключевой вторичной конечной точкой исследования для популяции без симптомов (когорта 2) является соотношение фосфорилированного тау-белка (p-tau217)/общего тау-белка (соотношение p-tau217/общий тау-белок) в спинномозговой жидкости (CSF).

После однократных инфузий E2814 в дозах, составляющих 3, 10 и 30 мг/кг, наблюдалось дозозависимое снижение свободного MTBR-тау-белка, что является доказательством способности E2814 снижать уровни MTBR-тау-белка в CSF. Связанный с E2814 и свободный MTBR-тау-белок использовали для оценки взаимодействия с мишенью (TE) в виде доли (%) связанного MTBR-тау-белка по отношению к общему MTBR-тау-белку (свободный плюс связанный). Эти предварительные данные дают возможность предположить, что дозозависимое увеличение TE составляет примерно 26%, 45% и 60% (3, 10 и 30 мг/кг соответственно) при устойчивом TE до дня 29.

1.4. Первичная цель и конечная точка исследования

Первичной конечной точкой исследования является определение того, превосходит E2814 ли над плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 (промежуточный анализ) и недели 208 (окончательный анализ) распространения тау-белков, измеренного посредством PET-

визуализации тау-белка, в популяции с симптомами (когорта 1).

1.5. Вторичные конечные точки исследования

1.5.1. Ключевые вторичные конечные точки

Ключевые вторичные конечные точки являются следующими.

Популяция с симптомами (когорта 1): определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 208 балла согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB).

Популяция без симптомов (когорта 2): определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится отдельно, а затем одновременно с леканемабом, по изменению от недели 0 до недели 104 (промежуточный анализ) и недели 208 (окончательный анализ) соотношения фосфорилированного тау-белка (p-tau217)/общего тау-белка в спинномозговой жидкости (CSF).

1.5.2. Дополнительные вторичные конечные точки

Дополнительные вторичные конечные точки для отдельных или объединенных популяционных когорт являются следующими.

Популяция с симптомами (когорта 1): 1) определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 суммарного балла оценки когнитивной функции, 2) оценить эффект леканемаба, когда он вводится отдельно, по изменению на PET-визуализации амилоида от недели 0 до недели 24, 3) определить, превосходит ли леканемаб, когда он вводится отдельно или с плацебо, внешний контроль по изменению балла согласно CDR-SB от недели 0 до недели 208, 4) оценить безопасность и переносимость, включая оценку иммуногенности (выработку антител к леканемабу) леканемаба, когда он вводится отдельно, в течение 24 недель и 5) определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 содержания легкой цепи нейрофиламента (NFL) в CSF.

Популяция без симптомов (когорта 2): 1) оценить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится отдельно, по изменению от недели 0 до недели 52 соотношения p-tau217/общего тау-белка в CSF, 2) определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 52 до недели 104 (промежуточный анализ) и недели 208 (окончательный анализ) соотношения p-tau217/общего тау-белка в CSF, 3) оценить безопасность и переносимость, включая оценку иммуногенности (выработку антител к E2814) E2814, когда оно вводится отдельно, в течение 52 недель, 4) определить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 52 до недели 104 и недели 208 содержания легкой цепи нейрофиламента (NFL) в CSF.

1.6. Поискные конечные точки

Ниже представлены поискные конечные точки для соответствующих

популяционных когорт в группе исследования E2814.

Популяция с симптомами (когорта 1):

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 снижения соотношения p-tau217/общего тау-белка в CSF;

Оценить эффекты леканемаба, когда он вводится отдельно, по изменению от недели 0 до недели 24 PET-визуализации тау-белка, содержания биомаркеров в CSF и крови (бета-амилоида [A β]42, A β 40, p-тау-белка, общего содержания тау-белка, NFL).

Популяция без симптомов (когорта 2):

Оценить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 52 до недели 104 и недели 208 соотношения p-tau217/общего тау-белка в CSF;

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 52 до недели 104 и недели 208 суммарного балла оценки когнитивной функции;

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 52 до недели 104 и недели 208 снижения распространения тау-белка в головном мозге, измеренного посредством PET-визуализации тау-белка;

Оценить, превосходит ли E2814 плацебо, когда оно вводится отдельно, по изменению от 0 недели до недели 52 PET-визуализации тау-белка, содержания биомаркеров в CSF (NFL и MTBR-тау-белок) и биомаркеров крови (p-tau217/общий тау-белок и NFL) в CSF.

Популяция с симптомами (когорта 1) и популяция без симптомов (когорта 2):

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 (когорта 1) и от недели 52 до недели 104 и недели 208 (когорта 2) балла согласно CDR-SB;

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 (когорта 1) и от недели 52 до недели 104 и недели 208 (когорта 2) содержания области связывания микротрубочек (MTBR)-тау-белка в CSF;

Оценить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 (когорта 1) и от недели 52 до недели 104 и недели 208 (когорта 2) содержания NFL в плазме крови;

Оценить, превосходит ли E2814 плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 (когорта 1) и от недели 52 до недели 104 и недели 208 (когорта 2) содержания биомаркеров нейродегенерации, нейровоспаления, амилоида и тау-белка в CSF и крови (отличных от тех, которые уже перечислены выше);

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 208 (когорты 1) и от недели 52 до недели 208 (когорты 2) когнитивных и функциональных конечных точек, включая следующее:

Гериатрическая шкала депрессии (GDS);

Нейропсихиатрический опросник (NPI-Q);

Шкала оценки функционального состояния (FAS);

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE);

Опросник жалоб на состояние памяти DIAN (MAC-Q);

Свободный или упорядоченный тест Бушке и Гробера с избирательным напоминанием и немедленным воспроизведением (FCSRT-IR);

Пересмотренная шкала памяти Векслера (WMS-R) - логическая память/запоминание коротких рассказов (немедленное и отсроченное воспроизведение), альтернативный короткий рассказ для логической памяти I и II - версия A (немедленная и отсроченная) и альтернативный короткий рассказ для логической памяти I и II - версия B (немедленная и отсроченная);

Категориальная беглость (животные);

Пересмотренная шкала оценки интеллекта для взрослых Векслера (WAIS-R) - тест замены цифр символами;

Части A и B теста с построением маршрута;

Пересмотренная шкала памяти Векслера (WMS-R) - воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке;

Оценки когнитивных способностей в амбулаторных исследованиях когнитивной функции (ARC) на основе смартфона (сетки, цены, символы);

Оценить эффекты E2814 по сравнению с плацебо, когда каждый из них вводится одновременно с леканемабом, по изменению от недели 24 до недели 104 и недели 208 (когорты 1) и от недели 52 до недели 104 и недели 208 (когорты 2) показателей визуализации, включая при этом следующее:

Амилоидная нагрузка на основе (11)C-меченного Питтсбургского состава-B ([11C]PiB) при PET-визуализации;

Метаболизм фтордезоксиглюкозы (FDG) при PET-визуализации в конкретных представляющих интерес областях (например, предклинье);

Скорость атрофии головного мозга, измеренную по толщине коры в представляющих интерес областях, включая весь объем головного мозга и объем желудочков (объемная магнитно-резонансная томография [vMRI]);

MRI функциональной связности (fc-MRI);

Параметры при MRI в виде диффузионно-тензорной методики визуализации (DTI), включая визуализацию диффузионного базисного спектра (DBSI);

Показатели кровотока с помощью MRI со спиновым мечением артериальной крови (ASL);

Оценка клинических признаков посредством MRI, таких как микрокровоизлияния (MCH), участки гиперинтенсивности белого вещества (WMH), инфаркты головного мозга и связанная с амилоидом аномалия при визуализации (ARIA), с использованием традиционных последовательностей MRI;

Оценить популяционную фармакокинетику (PK) E2814 в плазме крови и сыворотке крови;

Оценить популяционную PK леканемаба в сыворотке крови;

Исследовать взаимосвязь PK (экспозиция E2814/леканемаба)-фармакодинамических параметров (PD) (биомаркеры в CSF, крови и при визуализации);

Собрать образцы для проведения в будущем анализа по фармакогеномике (PG).

1.7. Цели и конечные точки оценки безопасности

В данном исследовании будут оценивать безопасность и переносимость лечения с помощью E2814 и леканемаба у индивидуумов с DIAD. Конечные точки безопасности включают АЕ, результаты клинических лабораторных исследований, показатели жизнедеятельности, ECG, CSSRS, а также физикальные и неврологические обследования.

Оценка иммуногенности (выработка антител к E2814 и антител к леканемабу) при одновременном введении E2814 и леканемаба.

Меры безопасности, связанные со связыванием фибриногена в плазме крови, включают мониторинг функционального фибриногена с использованием метода Клаусса.

Также будут оценивать безопасность процедур MRI для мониторинга ARIA.

1.8. Тесты для конкретных лекарственных средств

1.8.1. Фармакокинетические оценки

1.8.1.1. PK крови в отношении E2814 и леканемаба

Образцы крови для PK-оценок E2814 (плазма и сыворотка крови) и леканемаба (сыворотка крови) будут собирать перед введением дозы, непосредственно перед началом введения любого лекарственного средства во время данного визита; а также после введения дозы в любое время по истечении 30 минут после завершения введения всех лекарственных средств во время данного визита. Кровь будут собирать в первый год в зависимости от когорты, в которую распределен участник, как указано ниже, и примерно каждые 26 недель (примерно 6 месяцев) до года 4, затем один раз в год и во время визита последующего наблюдения для оценки безопасности. Образцы также следует собирать в случае досрочного прекращения участия участником.

Таблица 1. PK E2814 и леканемаба в крови - график сбора для конкретной когорты

| ВИЗИТ | Когорта 1 с симптомами | | Когорта 2 без симптомов | |
|-------------------|--|--|--|--|
| | PK E2814 (плазма и сыворотка крови) | PK леканемаба (сыворотка крови) | PK E2814 (плазма и сыворотка крови) | PK леканемаба (сыворотка крови) |
| Исходный уровень, | | X | X | |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| неделя 0 (V2) | | | | |
| Неделя 12 (V5) | | X | | |
| Неделя 24 (V8) | X | X | X | |
| Неделя 52 (V15) | X | X | X | X |
| Неделя 76 (V21) | X | X | X | X |
| Неделя 104 (V28) | X | X | X | X |
| Неделя 128 (V34) | X | X | X | X |
| Неделя 156 (V41) | X | X | X | X |
| Неделя 180 (V47) | X | X | X | X |
| Неделя 208 (V54) | X | X | X | X |
| Неделя 260 (V67) | X | X | X | X |
| Неделя 312 (V80) | X | X | X | X |
| Неделя 364 (V93) | X | X | X | X |
| Досрочное прекращение | X | X | X | X |
| Последующее наблюдение для оценки безопасности | X | X | X | X |

Концентрации E2814 в сыворотке крови и плазме крови будут измерять посредством валидированных способов электрохемилюминесцентного анализа (ECL).

1.8.1.2. РК E2814 и леканемаба в спинномозговой жидкости (CSF) - график сбора для конкретной когорты

Образцы CSF для РК-оценок E2814 и леканемаба будут собирать перед введением дозы посредством люмбальной пункции (LP) во время указанных ниже визитов в зависимости от когорты, в которую распределен участник.

Таблица 2. РК E2814 и леканемаба в CSF - график сбора для конкретной когорты

| ВИЗИТ | Когорта 1 с симптомами | | Когорта 2 без симптомов | |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| | РК E2814 в CSF | РК леканемаба в CSF | РК E2814 в CSF | РК леканемаба в CSF |
| Исходный уровень, неделя 0 (V2) | | X | X | |
| Неделя 24 (V8) | X | X | | |
| Неделя 52 (V15) | X | X | X | X |
| Неделя 104 (V28) | X | X | X | X |
| Неделя 208 (V54) | X | X | X | X |
| Неделя 260 (V67) | X | X | X | X |

| | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|
| Досрочное прекращение | X | X | X | X |
|-----------------------|---|---|---|---|

Концентрации E2814 в CSF будут измерять посредством валидированных способов электрохемилюминесцентного анализа (ECL). Концентрации леканемаба в CSF будут измерять посредством валидированных способов иммунопреципитации - жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии (IP/LC-MS/MS).

1.8.2. Оценки иммуногенности

Образцы крови для определения иммуногенности будут собирать непосредственно перед LP во время ежегодных визитов, требующих LP, и перед введением лекарственного средства во время всех остальных визитов. Иммуногенность будут оценивать путем измерения сыворотки крови в отношении наличия антител к E2814 и антител к леканемабу в первый год в зависимости от когорты, в которую распределен участник, как указано ниже, примерно каждые 26 недель (примерно 6 месяцев) до года 4, а также в случае досрочного прекращения (ET).

Таблица 3. График сбора для оценки наличия антител к E2814 и антител к леканемабу в сыворотке крови для конкретной когорты

| ВИЗИТ | Когорта 1 с симптомами | | Когорта 2 без симптомов | |
|---------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| | Антитела к E2814 (сыворотка крови) | Антитела к леканемабу (сыворотка крови) | Антитела к E2814 (сыворотка крови) | Антитела к леканемабу (сыворотка крови) |
| Исходный уровень, неделя 0 (V2) | | X | X | |
| Неделя 12 (V5) | | X | | |
| Неделя 24 (V8) | X | X | X | |
| Неделя 52 (V15) | X | X | X | X |
| Неделя 76 (V21) | X | X | X | X |
| Неделя 104 (V28) | X | X | X | X |
| Неделя 128 (V34) | X | X | X | X |
| Неделя 156 (V41) | X | X | X | X |
| Неделя 180 (V47) | X | X | X | X |
| Неделя 208 (V54) | X | X | X | X |
| Неделя 260 (V67) | X | X | X | X |
| Неделя 312 (V80) | X | X | X | X |
| Неделя 364 (V93) | X | X | X | X |
| Досрочное | X | X | X | X |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| прекращение | | | | |
| Последующее наблюдение для оценки безопасности | X | X | X | X |

Для участников со значительной иммуногенностью во время их последней собранной оценки (неделя 208 или визит ET) антитела к E2814 или антитела к леканемабу будут продолжать оценивать каждые 24 недели до возвращения к норме, когда/где это возможно. Кроме того, можно проводить измерения клинических показателей, таких как CRP, для мониторинга воспаления, которое может быть ассоциировано с иммуногенностью.

Содержание антител к E2814 в сыворотке крови будут измерять посредством соответствующих валидированных способов ECL-анализа. Содержание антител к леканемабу в сыворотке крови будут измерять с использованием валидированного мостикового анализа Meso Scale Discovery® (MSD).

1.8.3. Фармакодинамические и биомаркерные оценки

Образцы крови для определения фармакодинамических (PD) биомаркеров плазме крови будут собирать непосредственно перед LP во время ежегодных визитов, требующих LP, и перед введением лекарственного средства во время всех остальных визитов. Образцы будут собирать по одному и тому же графику для обеих когорт, как указано ниже, примерно каждые 12 недель в год 1, примерно каждые 26 недель (примерно каждые 6 месяцев) до года 4, а затем ежегодно, включая визит последующего наблюдения для оценки безопасности.

Год 1: неделя 0 (V2), неделя 12 (V5), неделя 24 (V8), неделя 36 (V11), неделя 52 (V15);

Год 2: неделя 76 (V21) и неделя 104 (V28);

Год 3: неделя 128 (V34) и неделя 156 (V41);

Год 4: неделя 180 (V47) и неделя 208 (V54);

Год 5: неделя 260 (V67), если это применимо;

Год 6: неделя 312 (V80), если это применимо;

Год 7: неделя 364 (V93), если это применимо;

Последующее наблюдение для оценки безопасности;

Досрочное прекращение, если это применимо.

Образцы CSF для определения биомаркеров PD будут собирать перед введением дозы посредством люмбальной пункции при следующих визитах:

Неделя 0 (V2), исходный уровень;

Неделя 24 (V8) - **только когорты 1**;

Неделя 52 (V15);

Неделя 104 (V28);

Неделя 208 (V54) или EТ;

Неделя 260 (V67);

Досрочное прекращение, если прекращение происходит до недели 260 (V67).

Будут измерять концентрации биомаркеров, связанных с AD (включая без ограничения A β [1-42], нейрогранин, легкую цепь нейрофиламента [NFL], MTBR-тау-белок [связанный, свободный и общий], общий тау-белок [t-тау] и фосфорилированный тау-белок [p-тау]) в CSF и крови.

1.8.4. Образец крови с геномной ДНК для создания банка

Образцы для анализа по фармакогеномике и биомаркерам, полученные от участников данного исследования, можно анализировать посредством глобального протеомного, метаболомного или липидомного, а также одиночного или мультиплексного анализов с целью идентификации прогностических биомаркеров для РК и PD. Кроме того, биомаркеры, идентифицированные в других клинических исследованиях, также можно будет оценивать в образцах, взятых у участников, включенных в данное исследование.

Пример 2. Лечение болезни Альцгеймера с помощью леканемаба, вводимого подкожно в сочетании с E2814

Выбор дозы в двойном слепом периоде

E2814: 3000 мг E2814, антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, вводят внутривенно (IV) каждые 4 недели. Исследование при более высокой дозе (4500 мг) может быть рассмотрено в будущей поправке к протоколу на основе данных по безопасности, РК и ТЕ для более высоких доз.

Леканемаб: лечение леканемабом будут вводить подкожно с использованием двух автоинъекторов, каждый из которых обеспечивает доставку по 360 мг леканемаба, что составляет общую дозу, составляющую 720 мг леканемаба. Пациенты будут получать две дозы по 360 мг еженедельно или один раз в две недели.

Популяция с симптомами (когорта 1): на неделе 0 участники будут получать немаскированную дозу 720 мг леканемаба подкожно с использованием двух последовательных доз по 360 мг, доставляемых с использованием автоинъекторов на протяжении всего периода лечения.

На неделе 24 участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 для получения 3000 мг E2814 или плацебо внутривенно Q4W маскированным образом в течение оставшейся части их периода лечения.

Популяция без симптомов (когорта 2): на неделе 0 участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 для получения 3000 мг E2814 или плацебо внутривенно Q4W маскированным образом в течение всего периода лечения.

На неделе 52 все участники будут получать немаскированную дозу 720 мг леканемаба подкожно с использованием двух последовательных доз по 360 мг, доставляемых с использованием автоинъекторов на протяжении их оставшегося периода лечения.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Вариант осуществления 1. Фоновая терапия антиамилоидная терапия с использованием леканемаба в клиническом испытании следующего поколения (испытание Tau NexGen), оценивающем исследуемое средство терапии, нацеленное на тау-белки, при доминантно наследуемой болезни Альцгеймера

Как известно, у людей с данной генетической мутацией DIAD развивается AD, и при этом симптомы, по-видимому, появятся примерно в том же возрасте, что и у их пораженных болезнью родителей, зачастую в возрасте 50, 40 или даже 30 лет. Целью испытания Tau NexGen является оценка безопасности, переносимости, эффективности с точки зрения биомаркеров и когнитивной деятельности исследуемых средств терапии у людей, имеющих мутацию гена, обуславливающую болезнь Альцгеймера. В испытании будут оценивать, замедляет ли лечение исследуемым лекарственным средством скорость прогрессирования когнитивного расстройства и улучшает ли биомаркеры, связанные с заболеванием.

В измененном испытании Tau NexGen участникам с симптомами будут вводить леканемаб в течение шести месяцев до того, как их случайным образом распределят для получения также E2814 или плацебо. Поскольку при AD амилоидные бляшки накапливаются до образования клубков тау-белка, то данный дизайн исследования дает возможность исследователям оценить, открывает ли удаление амилоида путь к наиболее эффективному функционированию лекарственного средства на основе антитела к тау-белку. Участники до появления симптомов будут случайным образом распределены для получения лекарственного средства на основе антитела к тау-белку, E2814, или плацебо в течение года до начала введения леканемаба. Такое разнесение по времени лекарственных средств даст возможность оценить эффекты лекарственного средства на основе антитела к тау-белку отдельно, прежде чем оценивать эффекты двух лекарственных средств вместе. Леканемаб будут вводить в дозе 10 мг/кг один раз в две недели, что не требует постепенного подбора дозы, и он характеризуется частотой возникновения связанных с амилоидом аномалий на изображении, составляющей 9,9%, при этом в менее чем 2% случаев имелись симптомы. Первичной конечной точкой является замедление накопления тау-белков в головном мозге участников с симптомами (в качестве эффекта добавления E2814), как видно на PET-сканограммах головного мозга. Вторичной конечной точкой будет эффект в отношении уровней определенного вида тау-белков - фосфорилированного тау-217 - в спинномозговой жидкости (CSF) участников до появления симптомов (эффект от E2814 отдельно или в сочетании с леканемабом). Если эти первичные и вторичные конечные точки достигаются в ходе анализа через два года после начала испытания, то испытание будет продлеваться в течение еще двух лет, чтобы оценить, замедляет ли лекарственное средство снижение когнитивных функций и оказывает ли дополнительные эффекты на патологию, обусловленную тау-белками.

ВЫБРАННЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Таблица 11. Аминокислотные последовательности CDR mAb

| mAb | CDR | SEQ ID NO: | Аминокислотная |
|-----|-----|------------|----------------|
|-----|-----|------------|----------------|

| | | | последовательность |
|------------------------------------|-------|----|---------------------------|
| Тяжелая цепь леканемаба (Kabat) | HCDR1 | 1 | SFGMH |
| | HCDR2 | 2 | YISSGSSTIYYGDTVKG |
| | HCDR3 | 3 | EGGYYYGRSYYTMDY |
| Легкая цепь леканемаба (Kabat) | LCDR1 | 4 | RSSQSIVHSNGNTYLE |
| | LCDR2 | 5 | KVSNRFS |
| | LCDR3 | 6 | FQGSHVPPT |
| Тяжелая цепь E2814 (Kabat) | HCDR1 | 7 | TYWIT |
| | HCDR2 | 8 | DIYPGSSISNYNEKFKS |
| | HCDR3 | 9 | EDGYDAWFAY |
| Легкая цепь E2814 (Kabat) | LCDR1 | 10 | RSSQSILHSNGNTYLE |
| | LCDR2 | 11 | KVSNRFS |
| | LCDR3 | 12 | FQGSHVPFT |
| Тяжелая цепь E2814 (IMGT) | HCDR1 | 24 | GYTFTTYW |
| | HCDR2 | 25 | IYPGSSIS |
| | HCDR3 | 26 | AREDGDAWFAY |
| Легкая цепь E2814 (IMGT) | LCDR1 | 27 | QSILHSNGNTY |
| | LCDR2 | 28 | KVS |
| | LCDR3 | 29 | FQGSHVPFT |

Таблица 12. Аминокислотные последовательности переменных областей mAb

| mAb | SEQ ID NO: | Аминокислотная последовательность |
|---|-------------------|---|
| Варибельный домен тяжелой цепи леканемаба | 13 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCASAGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYGDTVKGR FTISRDNKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREG GYYYGRSYYTMDYWGQGTTVTVSS |
| Варибельный домен легкой цепи леканемаба | 14 | DVVMTQSPLSLPVTTPGAPASISCRSSQSIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFG PGTKLEIK |
| Варибельный домен тяжелой цепи E2814 | 15 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWI TWVRQAPGKGLEWVSDIYPGSSISNYNEKFKSRF TISVDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDG YDAWFAYWGQGLTVTVSS |
| Варибельный | 16 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSILHSNGN |

| | | |
|----------------------------|--|--|
| домен легкой цепи E2814 | | TYLEWYQQKPGKAPKLLISKVSNRFSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHPFTFG QGTKLEIK |
|----------------------------|--|--|

Таблица 13. Аминокислотные последовательности константных областей mAb

| mAb | Цепь IgG | Класс | SEQ ID NO: | Аминокислотная последовательность |
|-----------|-----------------|----------------|---------------|--|
| Леканемаб | Тяжелая цепь | IgG1 | 17 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK |
| Леканемаб | Легкая | каппа- цепь | 18 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |
| E2814 | Тяжелая цепь | IgG1 | 19 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF |

| | | | | |
|-------|--------|----------------|----|--|
| | | | | LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK |
| E2814 | Легкая | каппа- цепь | 20 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |

Таблица 14. Аминокислотные последовательности биомаркеров

| Биомаркер | SEQ ID NO: | Аминокислотная последовательность |
|------------------|-------------------|---|
| Аβ 1-40 | 21 | DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV |
| Аβ 1-42 | 22 | DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVIA |
| Тау-белок | 23 | MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQ EGDTDAGLKESPLQPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTAEEAGIGDTP SLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGK TKIATPRGAAPPGQKGQANATRIKATPPAPKTPPSSGE PPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPSLPTPPTREPKKVA VVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPLKKNVSKKIGSTEN LKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPG GGSVQIVYKPVLDLSKVTSCGSLGNIHHKPGGGQVEV KSEKLDLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLT FRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSVDTSRHLNSVSSSTG SIDMVDSPQLATLADEVASLAKQGL |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту:

(i) выделенного антитела к протофибриллам А β или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержащих:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитела к тау-белку или его антигенсвязывающего фрагмента, которые способны связываться с тау-белком человека, содержащих:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16,

где антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят в сочетании (например, одновременно или последовательно) с антителом к тау-белку или его фрагментом.

2. Способ по п. 1, где выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и

(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, где антитело к тау-белку или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и

(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят один раз в неделю или один раз в две недели.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят внутривенно, например, в дозе, составляющей от 5 мг/кг до 20 мг/кг (например, 10 мг/кг).

6. Способ по любому из пп. 1-5, где выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят внутривенно один раз в две недели в дозе, составляющей 10 мг/кг, например, в течение по меньшей мере 52 недель.

7. Способ по любому из пп. 1-4, где выделенное антитело к протофибриллам А β или его фрагмент вводят подкожно, например, в виде еженедельного введения,

предусматривающего две последовательные подкожные инъекции, например, по 360 мг выделенного антитела к протофибриллам Аβ или его фрагмента, с получением общей дозы, составляющей 720 мг, например, в течение по меньшей мере 52 недель.

8. Способ по любому из пп. 1-4 или п. 7, где выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводят подкожно в течение некоторого периода времени, например, по меньшей мере 52 недель или 18 месяцев, а затем вводят поддерживающую дозу.

9. Способ по п. 8, где поддерживающая доза предусматривает подкожное введение 720 мг еженедельно или один раз в две недели.

10. Способ по п. 8, где поддерживающая доза предусматривает внутривенное введение 10 мг/кг один раз в две недели, один раз в четыре недели или один раз в двенадцать недель.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят один раз в четыре недели.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в количестве, составляющем 1000-4500 мг (например, 1500, 3000, 4500 мг), один раз в четыре недели.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в количестве, составляющем 1500 мг, один раз в четыре недели.

14. Способ по п. 1-12, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в количестве, составляющем 3000 мг, один раз в четыре недели.

15. Способ по любому из пп. 1-11, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в дозе, составляющей 3, 10 или 30 мг/кг один раз в четыре недели.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят внутривенно.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводят до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводят в течение по меньшей мере 10 недель (например, по меньшей мере 15, 20, 24 или 25 недель) до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента.

19. Способ по п. 17 или п. 18, где у субъекта имеются симптомы болезни Альцгеймера.

20. Способ по п. 19, где у субъекта имеется болезнь Альцгеймера с ранним началом.

21. Способ по п. 16, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят отдельно в течение 52 недель до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента в сочетании с антителом к протофибриллам Аβ или его фрагментом.

22. Способ по любому из пп. 1-16, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят до начала лечения с помощью антитела к протофибриллам Аβ или его фрагмента.

23. Способ по любому из пп. 1-16, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводят в течение по меньшей мере 25 недель (например, по меньшей мере 30, 40, 50 или 52 недель) до введения антитела к протофибриллам А β или его фрагмента.

24. Способ по п. 22 или п. 23, где у субъекта отсутствуют симптомы болезни Альцгеймера.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где у субъекта имеется генетическая мутация доминантно наследуемой болезни Альцгеймера, например, где у субъекта генетическая мутация в по меньшей мере одном из трех генов - PSEN1, PSEN2 или APP.

26. Способ по п. 25, где у субъекта имеется мутация в APP.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где в семейном анамнезе у субъекта имеется болезнь Альцгеймера, например, в анамнезе у члена семьи болезнь Альцгеймера диагностирована до возраста 60 лет.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где распространение тау-белка, например, измеренное с помощью PET-визуализации тау-белка (такой как МК-6240 Тау-PET) и/или MRI, снижается после введения по сравнению с не подвергнутым лечению контрольным субъектом.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где уровень фосфорилированного тау-белка 217 в образце (например, образце спинномозговой жидкости или крови), взятом у субъекта после введения, снижается относительно уровня фосфорилированного тау-белка 217 в образце, взятом у субъекта до введения.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где балл согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек у субъекта после введения улучшается относительно балла у субъекта до введения.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где балл согласно ADAS-cog (подшкала когнитивных способностей Шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера), MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) и/или Клинической рейтинговой шкале деменции (CDR) у субъекта после введения улучшается относительно балла до введения.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где соотношение А β 42/40 в образце (например, образце крови, таком как образец плазмы крови, или образце CSF), взятом у субъекта после введения, повышается относительно соотношения в образце, взятом у субъекта до введения.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где уровень протофибрилл А β , например, измеренный с помощью PET-визуализации (такой как FDG-PET) и/или MRI, у субъекта после введения снижается по сравнению с уровнем протофибрилл А β у субъекта до введения и/или по сравнению с не подвергнутым воздействию контролем или субъектом.

34. Набор, содержащий:

(i) выделенное антитело к протофибриллам А β или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами А β человека, содержащие:

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, содержащие:

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

35. Набор по п. 34, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для внутривенного введения в дозе, составляющей 10 мг/кг, или подходящем для подкожного введения двух последовательных доз по 360 мг с получением общей дозы, составляющей 720 мг, и антитело к тау-белку или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для введения в дозе, составляющей 1500 или 3000 мг.

36. Набор по любому из п. 34 или п. 35, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для подкожного введения двух последовательных доз по 360 мг с получением общей дозы, составляющей 720 мг, и антитело к тау-белку или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для введения в дозе, составляющей 3000 мг.

37. Набор по любому из пп. 34-36, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент и антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент составлены в отдельных контейнерах в пределах набора.

38. Набор по любому из пп. 34-37, где выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и

(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18.

39. Набор по любому из пп. 34-38, где антитело к тау-белку или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и

(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

40. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(i) выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, содержащие:

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, содержащие:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

41. Фармацевтическая комбинация по п. 40, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для внутривенного введения в дозе, составляющей 10 мг/кг, или подходящем для подкожного введения в дозе, составляющей 720 мг, и антитело к тау-белку или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для введения в дозе, составляющей 1500 или 3000 мг.

42. Применение антитела к протофибриллам Аβ или его фрагмента и антитела к тау-белку или его фрагмента в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера, где:

(i) выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с протофибриллами Аβ человека, содержат:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и

(ii) антитело к тау-белку или его антигенсвязывающий фрагмент, которые способны связываться с тау-белком человека, содержат:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

43. Применение по п. 42, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для внутривенного введения в дозе, составляющей 10 мг/кг, или подходящем для подкожного введения в дозе, составляющей 720 мг, и антитело к тау-белку или его фрагмент присутствуют в количестве, подходящем для внутривенного введения в дозе, составляющей 1500 или 3000 мг.

44. Применение по любому из п. 42 или п. 43 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера с ранним началом у субъекта.

45. Применение по любому из пп. 42-44, где выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводятся один раз в неделю или один раз в две недели.

46. Применение по любому из пп. 42-45, где выделенное антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводятся внутривенно в дозе, составляющей 10 мг/кг.

47. Применение по любому из пп. 42-45, где выделенное антитело к

протофибриллам Аβ или его фрагмент вводятся подкожно в двух последовательных дозах по 360 мг с получением общей дозы, составляющей 720 мг.

48. Применение по любому из пп. 42-47, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся один раз в четыре недели.

49. Применение по любому из пп. 42-48, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся внутривенно в дозе, составляющей 1500 или 3000 мг, один раз в четыре недели.

50. Применение по любому из пп. 42-49, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся внутривенно в дозе, составляющей 3000 мг, один раз в четыре недели.

51. Применение по любому из пп. 42-48, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся внутривенно в дозе, составляющей 3, 10 или 30 мг/кг, один раз в четыре недели.

52. Применение по любому из пп. 42-51, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводятся до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента.

53. Применение по любому из пп. 42-52, где антитело к протофибриллам Аβ или его фрагмент вводятся в течение по меньшей мере 10 недель (например, по меньшей мере 15, 20, 24 или 25 недель) до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента.

54. Применение по любому из пп. 42-53, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся отдельно в течение 52 недель до начала лечения с помощью антитела к тау-белку или его фрагмента в сочетании с антителом к протофибриллам Аβ или его фрагментом.

55. Применение по любому из пп. 42-51, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся до начала лечения с помощью антитела к протофибриллам Аβ или его фрагмента.

56. Применение по любому из пп. 42-51 или п. 55, где антитело к тау-белку или его фрагмент вводятся в течение по меньшей мере 25 недель (например, по меньшей мере 30, 40, 50 или 52 недель) до введения антитела к протофибриллам Аβ или его фрагмента.

57. Применение по любому из пп. 42-56, где у субъекта имеется генетическая мутация доминантно наследуемой болезни Альцгеймера, например, где у субъекта генетическая мутация в по меньшей мере одном из трех генов - PSEN1, PSEN2 или APP.

58. Применение по любому из пп. 42-57, где в семейном анамнезе у субъекта имеется болезнь Альцгеймера, например, в анамнезе у члена семьи болезнь Альцгеймера диагностирована до возраста 60 лет.

59. Применение по любому из пп. 42-58, где распространение тау-белка, например, измеренное с помощью PET-визуализации тау-белка (такой как МК-6240 Тау-PET) и/или MRI, снижается после введения по сравнению с не подвергнутым лечению контрольным субъектом.

60. Применение по любому из пп. 42-59, где уровень фосфорилированного тау-белка 217 в образце (например, образце спинномозговой жидкости или крови), взятом у субъекта после введения, снижается относительно уровня фосфорилированного тау-белка 217 в образце, взятом у субъекта до введения.

61. Применение по любому из пп. 42-60, где балл согласно Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек у субъекта после введения улучшается относительно балла у субъекта до введения.

62. Применение по любому из пп. 42-61, где балл согласно ADAS-cog (подшкала когнитивных способностей Шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера), MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) и/или Клинической рейтинговой шкале деменции (CDR) у субъекта после введения улучшается относительно балла до введения.

63. Применение по любому из пп. 42-62, где соотношение A β 42/40 в образце (например, образце крови, таком как образец плазмы крови, или образце CSF), взятом у субъекта после введения, повышается относительно соотношения в образце, взятом у субъекта до введения.

64. Применение по любому из пп. 42-63, где уровень протофибрилл A β , например, измеренный с помощью PET-визуализации (такой как FDG-PET) и/или MRI, у субъекта после введения снижается по сравнению с уровнем протофибрилл A β у субъекта до введения и/или по сравнению с не подвергнутым воздействию контролем или субъектом.

65. Применение по любому из пп. 42-64, где выделенное антитело к протофибриллам A β или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и

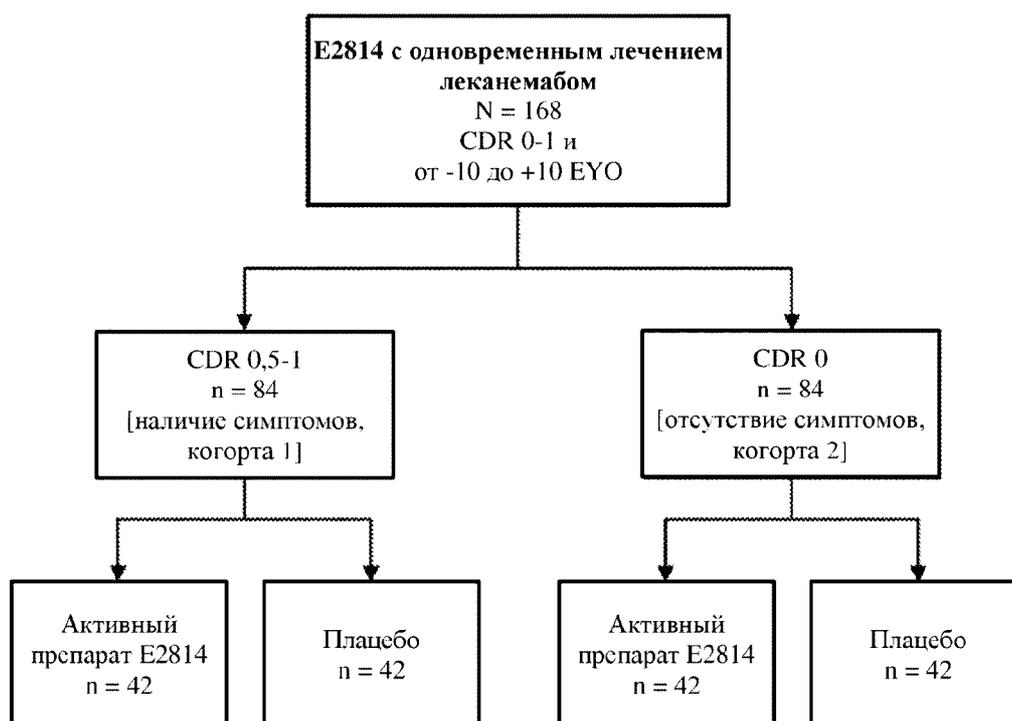
(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18.

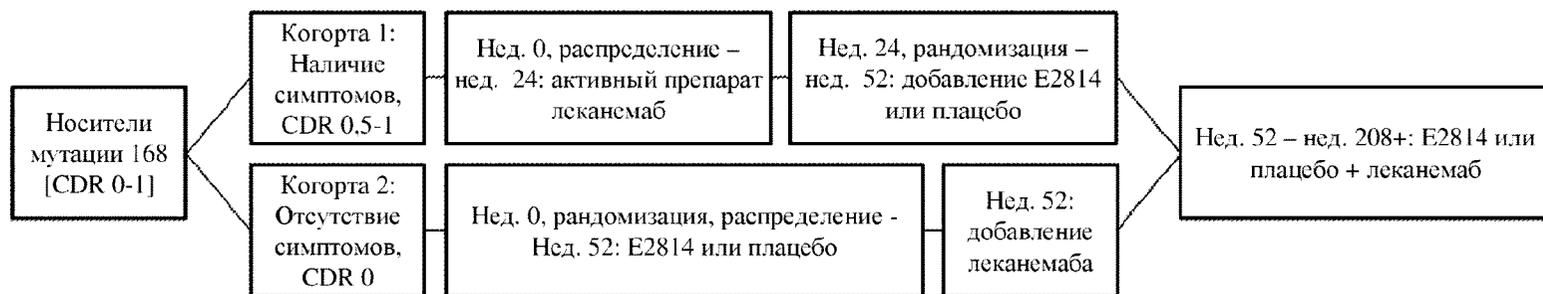
66. Применение по любому из пп. 42-65, где антитело к тау-белку или его фрагмент содержат:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и

(ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

По доверенности

**ФИГ. 1**



ФИГ. 2