

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491813 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.08

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.18

(54) ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ЭНЦЕФАЛИТА САТРАЛИЗУМАБОМ

(31) 63/300,893

(32) 2022.01.19

(33) US

(86) PCT/JP2023/001270

(87) WO 2023/140269 2023.07.27

(71) Заявитель:

ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ  
КАЙСЯ (JP); Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ  
РОШ АГ (CH); ДЖЕНЕНТЕК, ИНК.  
(US)

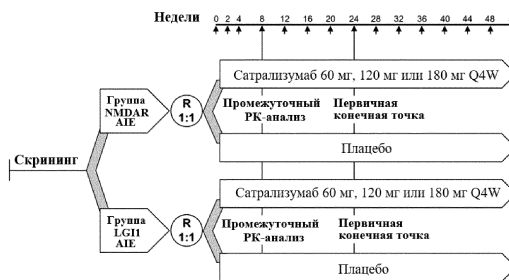
(72) Изобретатель:

Одзава Такатоси, Ида Хироаки, Ито  
Хадзимэ, Ёсида Сюнсукэ (JP), Смит  
Джилиан, Леннон-Краймс Шан (GB),  
Клингельшмитт Гаэль, Фон Бюдинген  
Ханс-Кристиан, Зильбер Бауман  
Ханна, Оверелл Джеймс (CH), Раджан  
Шармила (US)

(74) Представитель:

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

(57) Все доступные в настоящее время варианты лечения аутоиммунного энцефалита, такого как анти-NMDAR энцефалит и анти-LGI1 энцефалит, имеют существенные потенциальные риски безопасности. Кроме того, не существует одобренных методов лечения анти-NMDAR энцефалита и анти-LGI1 энцефалита. Настоящее изобретение обеспечивает средства для лечения аутоиммунного энцефалита (AIE), такого как NMDAR энцефалит и анти-LGI1 энцефалит, включающие ингибитор IL-6, такой как антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.



A1

202491813

202491813

A1

## ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ЭНЦЕФАЛИТА САТРАЛИЗУМАБОМ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству или фармацевтической композиции для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунных энцефалитов (также называемых АИЕ или АЕ), включая, но не ограничиваясь ими, связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалит, и связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1) энцефалит, содержащих антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент. Настоящее изобретение также относится к способу лечения или снижения риска рецидива указанных аутоиммунных энцефалитов (АИЕ), включая, но не ограничиваясь ими, связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалит, и связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1) энцефалит, путем введения антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом.

20 Предшествующий уровень техники

Острый энцефалит представляет собой редкое и изнурительное неврологическое расстройство, которое развивается у пациентов всех возрастов, проявляясь как быстро прогрессирующая энцефалопатия вследствие воспаления мозга [НПЛ 1]. Аутоиммунный энцефалит (АИЕ) включает расстройства, ассоциированные с идентифицируемым этиологическим фактором, обычно с опухолью, а также расстройства, которые считаются идиопатическими. Синдромы паранеопластического иммуноопосредованного энцефалита могут быть связаны с антителами к внутриклеточным нейрональным белкам (онконейрональным белкам, таким как анти-Hu). Они имеют неясное патогенное значение и обычно проявляются как синдромы, плохо отвечающие на иммунотерапию.

Выявление антител против поверхности нейрональных клеток и синаптических белков, которые рассматривают как непосредственно патогенные, определяет популяцию, как в целом проявляющую лучший ответ на иммунотерапию в целом, независимо от того, идентифицирована ли

ассоциированная опухоль или нет. Среди подтипов таких АИЕ находятся NMDAR- и LGI1-связанные энцефалиты, которые являются двумя наиболее распространенными [НПЛ 2] и лучше всего охарактеризованными синдромами.

5 NMDAR энцефалит представляет собой иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся сложным нейропсихиатрическим синдромом, который включает когнитивные нарушения и судороги, а также наличие антител в спинномозговой жидкости (CSF) против GluN1 субъединицы NMDAR. С использованием моделей на мышах было показано, что эти антитела сшивают NMDAR, изменяя его поверхностную динамику и взаимодействие с другими  
10 синаптическими белками, а также вызывая их интернализацию вместе с серьезным нарушением синаптической пластичности и функции сети NMDAR [НПЛ 3-6]. Согласно оценкам, NMDAR энцефалит встречается с частотой 1,5 случая на миллион населения в год, в основном заболевают женщины (соотношение женщин и мужчин примерно 8:2), а медианный возраст  
15 заболеваемости составляет 21 год (возрастной диапазон: <1-85 лет). У пациентов развивается совокупность симптомов, которая варьируется в зависимости от стадии заболевания и которая клинически позволяет предположить этот диагноз [НПЛ 7].

20 LGI1 энцефалит, представляет собой иммуноопосредованное заболевание, при котором у большинства пациентов наблюдают лимбический энцефалит, характеризующийся подострым нарушением памяти и поведения, часто сопровождающийся судорогами. Он связан с антителами к белку LGI1. LGI1 энцефалит чаще встречается у мужчин среднего и пожилого возраста (старше 50 лет) [НПЛ 8]. Большая часть белка LGI1 экспрессируется в гиппокампе и более  
25 широкой медиальной височной доле, откуда он секретируется в синаптическое пространство. LGI1 является частью ингибирующего пути, связывающего пресинаптический потенциалзависимый канал  $K^+$  (VGKC) и постсинаптический рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) [НПЛ 9 и НПЛ 10]. Согласно оценкам распространенность LGI1  
30 энцефалита составляет 7 случаев на миллион населения [НПЛ 11], а предполагаемая заболеваемость составляет 0,83 на 1 миллион человек [НПЛ 12].

Не существует одобренных методов лечения NMDAR или LGI1 энцефалитов. Подход к лечению NMDAR или LGI1 энцефалитов изначально включает терапию первой линии (например, стероиды, внутривенные

иммуноглобулины [IVIG] или замещение плазмы), которая подробно описана в недавнем исследовании, проведенном Сетью клиницистов Альянса по аутоиммунному энцефалиту [НПЛ 13]. Чаще всего используют высокие дозы стероидов, но распространение методов лечения первой линии при двух наиболее распространенных расстройствах очень похоже, как показано ниже.

Принципы эскалации, использование терапии второй линии и конкретные используемые методы лечения второй линии схожи для этих двух расстройств, хотя реакцию на стероиды чаще наблюдают при LGI1 энцефалите [НПЛ 14], и длительное применение стероидов чаще применяют при этом расстройстве.

Хотя большинство пациентов с заболеванием, положительным по антителам к поверхности клеток, достигают стабильного состояния с помощью используемых в настоящее время вариантов лечения, на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного перспективного рандомизированного исследования в этой популяции, и все терапевтические средства используют на основе отдельных данных. Несколько ограничений применимы к текущей парадигме лечения АИЕ, которые подчеркивают остающиеся критическими неудовлетворенные потребности в лечении с быстрым и проявляемым эффектом в отношении длительной эффективности и безопасности. Например, не все пациенты реагируют на эти лекарства, и остаются недостатки, включая когнитивные дефициты, недостаточное разрешение приступов, зависимость от высоких доз кортикостероидов и потребность в длительных, быстродействующих средствах. Существует острая необходимость в проспективно полученных доказательствах в случае АИЕ, чтобы обеспечить выбор лечения для устранения как острых, так и долгосрочных последствий этого редкого неврологического расстройства.

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

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

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

Сатрализумаб проявил эффективность и безопасность и показан при лечении другого заболевания, опосредованного аутоантителами (например, NMOSD) в качестве монотерапии или в качестве дополнения к иммуносупрессивной терапии (IST; например, пероральными кортикостероидами [OSC], азатиоприном или микофенолатом мофетила). Двойной слепой период исследований III фазы при NMOSD включал в общей сложности 178 участников. Из 178 участников 104 участника получали сатрализумаб в дозе 120 мг подкожно каждые 4 недели (Q4W), а 74 участника получали плацебо. В целом, сатрализумаб в качестве монотерапии или в сочетании с IST хорошо переносился участниками с NMOSD.

Все доступные в настоящее время варианты лечения АИЕ (включая высокие дозы кортикостероидов и циклофосфамида) имеют существенные потенциальные риски безопасности. Нет доказательств, полученных из рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы поддержать решения о лечении. Кроме того, не все пациенты реагируют на используемые в настоящее время лекарственные средства, и остаются недостатки, включая когнитивные расстройства, недостаточное купирование приступов, зависимость от высоких доз кортикостероидов, а также сохраняется потребность в длительных, быстродействующих средствах.

Прочитированные литературные источники

Патентная литература (ПЛ)

[ПЛ 1] US2012/0039840

[ПЛ 2] WO2009/041621

[ПЛ 3] WO2010/035769

5 [ПЛ 4] WO2016/136933

Непатентная литература (НПЛ)

[NPL 1] Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C. et al, *Clin Infect Dis*  
2013;57:1114-1128

10 [NPL 2] Leypoldt F., Wandinger K.-P., Bien C. et al, *Eur Neurol Rev* 2013;8:31-  
37

[NPL 3] Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J. et al, *J Neurosci* 2010;30:5866-  
5875

[NPL 4] Mikasova L., De Rossi P., Bouchet D. et al, *Brain* 2012;135:1606-21

[NPL 5] Moscato E.H., Peng X., Jain A. et al, *Ann Neurol* 2014;76:108-19

15 [NPL 6] Rosch R.E., Wright S., Cooray G. et al, *Proc Natl Acad Sci USA*  
2018;115:E9916-25

[NPL 7] Dalmau J., Armangue T., *Lancet Neurology* 2019;11:1045-1057

[NPL 8] Hang H.L., Zhang J.H., Chen D.W. et al, *Front Neurol* 2020;11:852

[NPL 9] Petit-Pedrol M., Sell J., Planaguma J. et al, *Brain* 2018;141:3144-3159

20 [NPL 10] Ohkawa T., Fukata Y., Miwako Y. et al, *J Neurosci* 2013;33:18161-  
18174

[NPL 11] Dubey D., Pittock S., Kelly C. et al, *Ann Neurol* 2018;83:166-177

[NPL 12] van Sonderen A., Thijs R., Coenders E. et al, *Neurology*  
2016;87:1449-1456

25 [NPL 13] Abboud H., Probasco J., Irani S.R. et al, *J Neurol Neurosurg*  
*Psychiatry*.

[NPL 14] Gadoth A., Pittock S., Dubey D. et al, *Ann Neurol*. 2017;82:79-92

Краткое описание изобретения

Техническая проблема

30 Современное лечение аутоиммунного энцефалита (АИЕ), такого как  
связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR)  
энцефалита, и связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1  
(LGI1) энцефалита, использует исключительно нестандартную иммунную  
терапию и основано на мнении экспертов, сериях ретроспективных случаев и

открытых исследованиях. Все доступные в настоящее время варианты лечения АИЕ (включая высокие дозы кортикостероидов и циклофосфамида) несут в себе существенные потенциальные риски безопасности. Кроме того, не существует одобренных методов лечения анти-NMDAR энцефалита и анти-LGI1 энцефалита.

5 Существует несколько неудовлетворенных потребностей, включая частое возникновение длительных когнитивных нарушений, недостаточное купирование приступов, частая зависимость от высоких доз кортикостероидов и более быстросействующая, но длительная иммунотерапия. Есть потребность в разработанных на основании доказательств перспективных методов лечения для  
10 существенного уменьшения острых и длительных последствий этих расстройств.

#### Решение проблемы

Для решения вышеупомянутой проблемы, авторы настоящего изобретения разработали рандомизированное двойное слепое (DB) плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности,  
15 безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба по сравнению с плацебо для лечения анти-NMDAR энцефалита и анти-LGI1 энцефалита. Исследование показывает, что сатрализумаб направлен на решение вышеупомянутых неудовлетворенных потребностей, а также доказывает эффективность сатрализумаба у пациентов с NMDAR или LGI1 энцефалитом в  
20 лечении АИЕ, предотвращении рецидивов АИЕ и снижении риска рецидива АИЕ.

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

[A1.1] Лекарственное средство для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (АИЕ) у субъекта, содержащее ингибитор IL-6 в  
25 качестве активного ингредиента.

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

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

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

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

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

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

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

[A1.9] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.8 для задержки рецидива, уменьшения частоты рецидивов, уменьшения тяжести рецидива или снижения потребности в неотложной терапии при рецидиве аутоиммунного энцефалита у субъекта.

[A1.10] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.9, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1).

[A1.11] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.10, где аутоиммунный энцефалит представляет собой заболевание, отличное от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.



[A1.12] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.11, где антитела к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) методом клеточного анализа.

5 [A1.13] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.12, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR энцефалит.

[A1.14] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.11, где антитела к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

10 [A1.15] Лекарственное средство по A1.14, где у субъекта наблюдают нарушения рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, указывающие на поражение лимбической системы.

[A1.16] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.11 и A1.15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

15 [A1.17] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.16, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR или анти-LGI1 энцефалит.

[A1.18] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.17, где у субъекта отсутствуют антитела к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексин-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

20 [A1.19] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.18, где у субъекта отсутствуют нейрональные антитела или глиальные антитела к клеточной поверхности, отличные от антител к NMDAR и LGI1.

25 [A1.20] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.19, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

[A1.21] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.20, где субъект не получает длительной иммуносупрессивной терапии.

30 [A1.22] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.20, где субъект получает длительное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или внутривенного циклофосфамида и OCS.

[A1.23] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что

60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг соответственно, для каждого введения.

5 [A1.24] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

10 [A1.25] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

15 [A1.26] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

20 [A1.27] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

25 [A1.28] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела более 100 кг для каждого введения.

30 [A1.29] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела более 100 кг для каждого введения.

[A1.30] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.29, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для введения субъекту подкожно.

5 [A1.31] Лекарственное средство согласно любому из A1.5-A1.30, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для введения субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

10 [A1.32] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.31, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

[A1.33] Лекарственное средство по A1.32, где IST представляет собой терапию (i) иммуносупрессирующим агентом, выбранным из группы, состоящим  
15 из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосфамида; (ii) пероральным кортикостероидом (OCS); или (iii) комбинацией (i) и (ii).

[A1.34] Лекарственное средство по A1.33, где иммуносупрессирующий агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

20 [A1.35] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.34, которое улучшает оценку по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[A1.36] Лекарственное средство по A1.35, которое

- сокращает время до улучшения оценки по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии,
- 25 - позволяет отсрочить время применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время до освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии,
- улучшает показатель по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),
- улучшает общий показатель по Монреальской когнитивной оценке  
30 (MOCA),
- улучшает показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) для субъекта с антителами к LGI1, и/или
- улучшает оценку по шкале mRS для субъекта с антителом к NMDAR.

[A1.37] Лекарственное средство согласно любому из A.1-A1.36, которое улучшает показатели субъекта по одной или нескольким из следующих оценок: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической оценки энцефалита (CASE), Монреальской когнитивной оценке (МОСА), тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

[A1.38] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.36, которое снижает показатель субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS) или по шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий показатель субъекта по Монреальской когнитивной оценке (МОСА) или показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT).

[A1.39] Лекарственное средство согласно любому из A1.1-A1.38, которое предназначено для введения с помощью устройства для подкожного введения.

[A1.40] Лекарственное средство по A1.39, где устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

[A2.1] Фармацевтическая композиция для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE) у субъекта, содержащая ингибитор IL-6 в качестве активного ингредиента.

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

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

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

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

6, VH CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 варибельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, VL CDR2, содержащую аминокислоту последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[A2.6] Фармацевтическая композиция согласно A2.5, в которой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и область VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2

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

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

[A2.9] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.8 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов, уменьшения тяжести рецидива или снижения потребности в неотложной терапии при рецидиве аутоиммунного энцефалита у субъекта.

20 [A2.10] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.9, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1).

25 [A2.11] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.10, где аутоиммунный энцефалит представляет собой заболевание, отличное от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.

30 [A2.12] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.11, где антитела к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) методом клеточного анализа.

[A2.13] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.12, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDA-энцефалит.

[A2.14] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.11, где антитела к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

5 [A2.15] Фармацевтическая композиция согласно A2.14, где у субъекта наблюдаются нарушения рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, указывающие на поражение лимбической системы.

[A2.16] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.11 и A2.14-A2.15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

10 [A2.17] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.16, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR или анти-LGI1 энцефалит.

[A2.18] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.17, где у субъекта отсутствуют антитела к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексин-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

[A2.19] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.18, где у субъекта отсутствуют нейрональные антитела или глиальные антитела к клеточной поверхности, отличные от анти-NMDAR и анти-LGI1 антител.

20 [A2.20] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.19, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

[A1.21] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.20, где субъект не получает длительной иммуносупрессивной терапии.

25 [A2.22] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.20, где субъект получает длительное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или внутривенного циклофосфамида и OCS.

30 [A2.23] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A1.22, которое характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг соответственно, для каждого введения.

[A2.24] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которое характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой 5 тела менее 40 кг для каждого введения.

[A2.25] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой 10 менее 40 кг для каждого введения.

[A2.26] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела от 40 до 100 кг 15 для каждого введения.

[A2.27] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой 20 тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

[A2.28] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой 25 тела более 100 кг для каждого введения.

[A2.29] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.22, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой 30 тела более 100 кг для каждого введения.

[A2.30] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.29, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для введения субъекту подкожно.

[A2.31] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.5-A2.30, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для введения субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[A2.32] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.31, которая характеризуется тем, что фармацевтическую композицию используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

[A2.33] Фармацевтическая композиция по A2.32, где IST представляет собой терапию (i) иммуносупрессирующим агентом, выбранным из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосамида; (ii) пероральным кортикостероидом (OCS); или (iii) комбинацией (i) и (ii).

[A2.34] Фармацевтическая композиция по A2.33, где иммуносупрессирующий агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

[A2.35] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.34, которая улучшает показатель по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[A2.36] Фармацевтическая композиция по A2.35, которая

- сокращает время до улучшения оценки по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время до освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии,
- улучшает показатель по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),
- улучшает общий показатель по Монреальской когнитивной оценке (МОСА),

- улучшает показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) для субъекта с антителами к LGI1, и/или

- улучшает оценку по шкале mRS для субъекта с антителом к NMDAR.

[A2.37] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.36, которая улучшает показатели субъекта по одному или нескольким из следующих оценок: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической оценки энцефалита (CASE), Монреальская когнитивная оценка (МОСА), тесту



слухоречевой памяти Rey (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

5 [A2.38] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.36, которая снижает показатель субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS) или по шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий показатель субъекта по Монреальской когнитивной оценке (MOCA), или показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT).

10 [A2.39] Фармацевтическая композиция согласно любому из A2.1-A2.38, которая предназначена для введения с помощью устройства для подкожного введения.

[A2.40] Фармацевтическая композиция по A2.39, где устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

15 [B1] Применение ингибитора IL-6 для приготовления лекарственного средства для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE) у субъекта.

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

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

[B4] Применение согласно любому из B1-B3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

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

30

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

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

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

[Б9] Применение согласно любому из Б1-Б8, где лекарственное средство предназначено для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов или уменьшения тяжести рецидива, или снижения потребности в неотложной терапии рецидива аутоиммунного энцефалита у субъекта.

15 [Б10] Применение согласно любому из Б1-Б9, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1).

20 [Б11] Применение согласно любому из Б1-Б10, где аутоиммунный энцефалит является заболеванием, отличным от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.

25 [Б12] Применение согласно любому из Б1-Б11, где антитело к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[Б13] Применение согласно любому из Б1-Б12, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR энцефалит.

30 [Б14] Применение согласно любому из Б1-Б11, где антитело к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[Б15] Применение согласно Б14, где у субъекта наблюдают дефицит рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, предполагающие связь с лимбической системой.

[B16] Применение согласно любому из B1-B11 и B14-B15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

[B17] Применение согласно любому из B1-B16, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR или анти-LGI1 энцефалит.

5 [B18] Применение согласно любому из B1-B17, где у субъекта нет антител к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексину-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

10 [B19] Применение согласно любому из B1-B18, где у субъекта отсутствуют нейрональные антитела или глиальные антитела к клеточной поверхности, отличные от антител к NMDAR и LGI1.

[B20] Применение согласно любому из B1-B19, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

15 [B21] Применение согласно любому из B1-B20, где субъект не получает постоянной длительной иммуносупрессивной терапии.

[B22] Применение согласно любому из B1-B20, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или внутривенного  
20 циклофосфамида и OCS.

[B23] Применение согласно любому из B5-B22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с  
25 массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг соответственно, для каждого введения.

[B24] Применение согласно любому из B5-B22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены  
30 для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

[B25] Применение согласно любому из B5-B22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

[Б26] Применение согласно любому из Б5-Б22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

5 [Б27] Применение согласно любому из Б5-Б22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

10 [Б28] Применение согласно любому из Б5-Б22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела 100 кг для каждого введения.

15 [Б29] Применение согласно любому из Б5-Б22, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента предназначены для введения субъекту с массой тела 100 кг для каждого введения.

20 [Б30] Применение согласно любому из Б5-Б29, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмента предназначены для введения субъекту подкожно.

[Б31] Применение согласно любому из Б5-Б30, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют таким образом, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

25 [Б32] Применение согласно любому из Б1-Б31, которое характеризуется тем, что лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

30 [Б33] Применение согласно Б32, где IST представляет собой терапию (i) иммуносупрессивным агентом, выбранным из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосфамида; (ii) перорального кортикостероида (OCS); или (iii) комбинации (i) и (ii).

[Б34] Применение согласно Б33, где иммуносупрессивный агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

[B35] Применение согласно любому из B1-B34, где лекарственное средство улучшает показатели по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[B36] Применение по B35, где лекарственное средство

- сокращает время до улучшения баллов по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время до неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии,
- улучшает балл по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),
- улучшает общий балл по Монреальской когнитивной оценке (МОСА),
- улучшает балл по тесту слухоречевого обучения Рея (RAVLT) для субъекта с антителом к LGI1, и/или
- улучшает балл по шкале mRS для субъекта с антителом к NMDAR.

[B37] Применение согласно любому из B1-B36, где лекарственное средство улучшает показатели субъекта по одной или нескольким из следующих шкал: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической оценки энцефалита (CASE), Монреальской когнитивной оценке (МОСА), тесту слухоречевого обучения Рея (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

[B38] Применение согласно любому из B1-B36, где лекарственное средство снижает баллы субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS) или шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий балл субъекта по Монреальской когнитивной оценке (МОСА) или по тесту слухоречевого обучения Рея (RAVLT).

[B39] Применение согласно любому из B1-B38, где лекарственное средство предназначено для введения с помощью устройства для подкожного введения.

[B40] Применение согласно B39, где устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

[B1] Ингибитор IL-6 для применения для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE) у субъекта.

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

фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [B3] Ингибитор IL-6 для применения согласно B1 или B2, где ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента.

[B4] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B3, где ингибитор IL-6 представляет собой гуманизированное антитело.

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

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

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

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

30 [B9] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B8 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов или снижения тяжести рецидива, или снижения потребности в неотложной терапии рецидива аутоиммунного энцефалита у субъекта.

[B10] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B9, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1).

[B11] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B10, где аутоиммунный энцефалит представляет собой заболевание, отличное от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.

[B12] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B11, где антитело к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[B13] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B12, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDA энцефалит.

[B14] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B11, где антитело к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[B15] Ингибитор IL-6 для применения согласно B14, где у субъекта имеется дефицит рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, указывающие на поражение лимбической системы.

[B16] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B11 и B14-B15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

[B17] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B16, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR энцефалит или анти-LGI1-энцефалит.

[B18] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B17, где субъект не содержит антител к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексину-3 альфа и гликопротеину миелина олигодендроцитов (MOG).

[B19] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B18, где субъект не содержит нейрональных антител или глиальных антител к клеточной поверхности, отличные от антител к NMDAR и LGI1.

[B20] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B19, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

[B21] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B20, где субъект не получает постоянной длительной иммуносупрессивной терапии.

[B22] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B20, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA),

микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинацией AZA или MMF или IV циклофосфамида и OCS.

5 [B23] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 60 мг или 120 мг, 120 мг или 180 мг, и 180 мг или 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг, от 40 до 100 кг и более 100 кг соответственно, за каждое введение.

10 [B24] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 60 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

15 [B25] Ингибитор IL-6 для применения по B5, который характеризуется тем, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела менее 40 кг за каждое введение.

[B26] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 120 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

20 [B27] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела от 40 до 100 кг за каждое введение.

25 [B28] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 180 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

30 [B29] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B22, который характеризуется тем, что 240 мг антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с массой тела более 100 кг за каждое введение.

[B30] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B29, который характеризуется тем, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.



[B31] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B5-B30, который характеризуется тем, что антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

5 [B32] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B31, который используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

[B33] Ингибитор IL-6 для применения по B32, где IST представляет собой терапию (i) иммуносупрессивным агентом, выбранным из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосфамида; (ii) перорального кортикостероида (OCS); или (iii) комбинации (i) и (ii).

[B34] Ингибитор IL-6 для применения по B33, где иммуносупрессивный агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

15 [B35] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B34, который улучшает оценку в баллах по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[B36] Ингибитор IL-6 для применения по B35, который

- сокращает время до улучшения оценки по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить применение неотложной терапии,
- 20 - позволяет отсрочить время до освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии,
- улучшает показатель по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),
- улучшает общий показатель по Монреальской когнитивной оценке (МОСА),

25 - улучшает показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) для субъекта с антителами к LGI1, и/или

- улучшает оценку по шкале mRS для субъекта с антителами к NMDAR.

[B37] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B32, который улучшает один или более из показателей субъекта по следующим

30 шкалам: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической оценки энцефалита (CASE), Монреальской когнитивной оценки (МОСА), тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

[B38] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B36, который снижает балл субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS) или балл по шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий балл субъекта по Монреальской когнитивной оценке (МОСА) или тесту слухоречевого обучения Rey (RAVLT).

[B39] Ингибитор IL-6 для применения согласно любому из B1-B38, который вводится с помощью устройства для подкожного введения.

[B40] Ингибитор IL-6 для применения по B39, где устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

[B2.1] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита.

[B2.2] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.3] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза в две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.4] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.5] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.6] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг

сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

5 [B2.7] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

10 [B2.8] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

15 [B2.9] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

20 [B2.10] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), 25 или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

30 [B2.11] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.12] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре 5 недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.13] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 10 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.14] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела 15 более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), 20 или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.15] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где сатрализумаб применяют в комбинации с пероральным кортикостероидом 25 (OCS).

[B2.16] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела 30 менее 40 кг раз три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.17] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела

менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

5 [B2.18] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

10 [B2.19] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

15 [B2.20] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

20 [B2.21] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

25 [B2.22] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.23] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 60 мг

сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

5 [B2.24] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

10 [B2.25] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

15 [B2.26] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

20 [B2.27] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

25 30

[B2.28] Сатрализумаб для применения для лечения связанного с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) энцефалита, где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.29] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1).

10 [B2.30] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

15 [B2.31] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

20 [B2.32] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

25 [B2.33] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

30 [B2.34] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.35] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[B2.36] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.37] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.38] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.39] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.40] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели



(Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

5 [B2.41] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA), или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV)  
10 циклофосфамидом.

[B2.42] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с азатиоприном (AZA),  
15 или микофенолатом мофетила (MMF), или внутривенным (IV) циклофосфамидом.

[B2.43] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где сатрализумаб  
20 используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.44] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным  
25 кортикостероидом (OCS).

[B2.45] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным  
30 кортикостероидом (OCS).

[B2.46] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг

сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

5 [B2.47] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным  
10 кортикостероидом (OCS).

[B2.48] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели  
15 (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.49] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела  
20 более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.50] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где сатрализумаб  
25 используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.51] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 60 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела  
30 менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.52] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела менее 40 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.53] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 120 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.54] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела от 40 до 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.55] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 180 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[B2.56] Сатрализумаб для применения для лечения энцефалита, связанного с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), где 240 мг сатрализумаба для каждого введения вводят подкожно субъекту с массой тела более 100 кг три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W); причем сатрализумаб используют в комбинации с (i) любым из

азатиоприном (AZA), микофенолатом мофетила (MMF) и внутривенным (IV) циклофосфамидом, а также с (ii) пероральным кортикостероидом (OCS).

[Г1] Набор для лечения или снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE) у субъекта, включающий:

- 5 (1) фармацевтическую композицию согласно любому из A2.1-A2.40; и  
(2) листок-вкладыш или этикетку с инструкциями по введению фармацевтической композиции субъекту.

[Г2] Устройство для подкожного введения, которое представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий  
10 защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

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

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

15 [Г4] Устройство для подкожного введения согласно Г2 или Г3, где устройство представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD).

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

20 [Г6] Устройство для подкожного введения, включающее фиксированную дозу 60 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте, причем устройство представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD).

[Г7] Устройство для подкожного введения, включающее фиксированную  
25 дозу 120 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом эксципиенте, причем устройство представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD).

[Г8] Устройство для подкожного введения, включающее фиксированную дозу 120 мг, 180 мг или 240 мг сатрализумаба в фармацевтически приемлемом  
30 эксципиенте, причем устройство представляет собой автоинжектор (AI).

[Д1] Способ лечения субъекта с аутоиммунным энцефалитом (AIE), включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора IL-6.

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

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

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

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

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

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

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

30 [Д9] Способ согласно любому из Д1-Д8, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1)

[Д10] Способ согласно любому из Д1-Д9, где аутоиммунный энцефалит представляет собой заболевание, отличное от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии

Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.

5 [Д11] Способ согласно любому из Д1-Д10, где антитело к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[Д12] Способ согласно любому из Д1-Д11, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR энцефалит.

10 [Д13] Способ согласно любому из Д1-Д10, где антитело к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[Д14] Способ согласно Д13, где у субъекта наблюдают дефицит рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, предполагающие вовлечение лимбической системы.

15 [Д15] Способ согласно любому из Д1-Д10 и Д13-Д14, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

[Д16] Способ согласно любому из Д1-Д15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR или анти-LGI1 энцефалит.

20 [Д17] Способ согласно любому из Д1-Д16, где у субъекта отсутствуют антитела к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексин-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

[Д18] Способ согласно любому из Д1-Д17, где у субъекта отсутствуют нейрональные антитела или глиальные антитела к клеточной поверхности, отличные от антител к NMDAR и LGI1.

25 [Д19] Способ согласно любому из Д1-Д18, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

[Д20] Способ согласно любому из Д1-Д19, где субъект не получает постоянной длительной иммуносупрессивной терапии.

30 [Д21] Способ согласно любому из Д1-Д19, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или IV циклофосфамида и OCS.

[Д22] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела менее 40 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 60 мг или 120 мг; или

5           определено, что субъект имеет массу тела от 40 до 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг или 180 мг; или

10           определено, что субъект имеет массу тела более 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг или 240 мг.

[Д23] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела менее 40 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 60 мг.

15           [Д24] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела менее 40 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг.

20           [Д25] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела от 40 до 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг.

25           [Д26] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела от 40 до 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг.

30           [Д27] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела более 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг.

[Д28] Способ согласно любому из Д5-Д21, где определено, что субъект имеет массу тела более 100 кг, и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 240 мг.

[Д29] Способ согласно любому из Д5-Д28, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

[Д30] Способ согласно любому из Д5-Д29, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

[Д31] Способ согласно любому из Д1-Д30, где субъекту одновременно с ингибитором IL-6 проводят иммуносупрессивную терапию (IST).

[Д32] Способ согласно Д31, где IST включает (i) иммуносупрессивный агент, выбранный из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосфамида; (ii) пероральный кортикостероид (OCS); или (iii) комбинацию (i) и (ii).

[Д33] Способ согласно Д32, в котором иммуносупрессивный агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

[Д34] Способ согласно любому из Д1-Д33, где введение ингибитора IL-6 субъекту улучшает оценку по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[Д35] Способ по Д34, где введение ингибитора IL-6 субъекту

- сокращает время до улучшения оценки по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии,
- позволяет отсрочить применение неотложной терапии,
- позволяет отсрочить время до освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии,
- улучшает показатель по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),
- улучшает общий показатель по Монреальской когнитивной оценке (МОСА),

[Д35] Способ по Д34, где введение ингибитора IL-6 субъекту

- улучшает показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) для субъекта с антителами к LGI1, и/или
- улучшает оценку по шкале mRS для субъекта с антителами к NMDAR.

[Д36] Способ согласно любому из Д1-Д35, где введение субъекту ингибитора IL-6 улучшает показатели субъекта по одной или нескольким из следующих шкал: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической оценки энцефалита (CASE), Монреальская когнитивная оценка (МОСА), тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).



[Д37] Способ согласно любому из Д1-Д35, где введение ингибитора IL-6 субъекту снижает показатель субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS) или по шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий показатель субъекта по Монреальской когнитивной оценке (МОСА) или показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT).

[Д38] Способ согласно любому из Д1-Д37, где ингибитор IL-6 вводят с помощью устройства для подкожного введения.

[Д39] Способ согласно Д38, в котором устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

[E1] Способ снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора IL-6.

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

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

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

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

[E6] Способ согласно E5, в котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую

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

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

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

[E9] Способ согласно любому из E1-E8, где снижение риска рецидива включает отсрочку рецидива, снижение частоты рецидивов, снижение тяжести рецидива или снижение потребности в неотложной терапии рецидива заболевания аутоиммунным энцефалитом у субъекта.

[E10] Способ согласно любому из E1-E9, где у субъекта есть антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1).

[E11] Способ согласно любому из E1-E10, где аутоиммунный энцефалит представляет собой заболевание, отличное от энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы (CNS) и энцефалита Расмуссена.

[E12] Способ согласно любому из E1-E11, где антитело к NMDAR обнаруживают в спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[E13] Способ согласно любому из E1-E12, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR энцефалит.

[E14] Способ согласно любому из E1-E11, где антитело к LGI1 обнаруживают в сыворотке или спинномозговой жидкости (CSF) субъекта методом клеточного анализа.

[E15] Способ по E14, где у субъекта наблюдают дефицит рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, предполагающие вовлечение лимбической системы.

[E16] Способ согласно любому из E1-E11 и E14-E15, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-LGI1 энцефалит.

[E17] Способ согласно любому из E1-E16, где аутоиммунный энцефалит представляет собой анти-NMDAR или анти-LGI1 энцефалит.

[E18] Способ согласно любому из E1-E17, где субъект не имеет антител к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексину-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

[E19] Способ согласно любому из E1-E18, где субъект не имеет нейрональных антител или глиальных антител к клеточной поверхности, отличных от антител к NMDAR и LGI1.

[E20] Способ согласно любому из E1-E19, где субъект (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

[E21] Способ согласно любому из E1-E20, где субъект не получает постоянной длительной иммуносупрессивной терапии.

[E22] Способ согласно любому из E1-E21, где субъект получает постоянное лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или внутривенного (IV) циклофосфамида и OCS.

[E23] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу тела менее 40 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 60 мг или 120 мг; или

определено, что субъект имеет массу тела от 40 до 100 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг или 180 мг; или

определено, что субъект имеет массу более 100 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг или 240 мг.

[E24] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу менее 40 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 60 мг.

[E25] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу менее 40 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его

антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг.

5 [E26] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу от 40 до 100 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 120 мг.

10 [E27] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу от 40 до 100 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг.

[E28] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу более 100 кг и количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 180 мг.

15 [E29] Способ согласно любому из E5-E22, где определено, что субъект имеет массу более 100 кг, а количество антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента при каждом введении субъекту составляет 240 мг.

20 [E30] Способ согласно любому из E5-E29, при котором антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту подкожно.

[E31] Способ согласно любому из E5-E30, где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

25 [E32] Способ согласно любому из E1-E31, где иммуносупрессивную терапию (IST) вводят субъекту одновременно с ингибитором IL-6.

[E33] Способ по E32, где IST включает (i) иммуносупрессивный агент, выбранный из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосамида; (ii) пероральный кортикостероид (OCS); или (iii) комбинации (i) и (ii).

30 [E34] Способ по E33, где иммуносупрессивный агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

[E35] Способ согласно любому из E1-E34, где введение ингибитора IL-6 субъекту улучшает оценку по модифицированной шкале Rankin (mRS).

[E36] Метод E35, где введение ингибитора IL-6 субъекту

- сокращает время улучшения баллов по модифицированной шкале Rankin (mRS) без использования неотложной терапии,

- откладывает время применения неотложной терапии,

5 - продлевает время освобождения от приступов или прекращения эпилептического статуса без использования неотложной терапии,

- улучшает баллы по шкале клинической оценки энцефалита (CASE),

- улучшает общий балл по Монреальской когнитивной оценке (МОСА),

- улучшает показатель по тесту слухоречевой памяти Rey (RAVLT) для

10 субъекта с антителами к LGI1, и/или

- улучшает оценку по шкале mRS для субъекта с антителом к NMDAR.

[E37] Способ согласно любому из E1-E36, где введение ингибитора IL-6 субъекту улучшает баллы субъекта по одному или нескольким из следующих

показателей: модифицированной шкале Rankin (mRS), шкале клинической

15 оценки энцефалита (CASE), Монреальской когнитивной оценке (МОСА), тесту

слухоречевого обучения Rey (RAVLT) или Колумбийской шкале оценки

серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

[E38] Способ согласно любому из E1-E36, где введение ингибитора IL-6 субъекту снижает баллы субъекта по модифицированной шкале Rankin (mRS)

20 или шкале клинической оценки энцефалита (CASE); или увеличивает общий

балл субъекта по Монреальской когнитивной оценке (МОСА) или тесту

слухоречевого обучения Rey (RAVLT).

[E39] Способ согласно любому из E1-E38, где ингибитор IL-6 вводится с помощью устройства для подкожного введения.

25 [E40] Способ по E39, где устройство для подкожного введения

представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS), необязательно

включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

#### Практическая значимость настоящего изобретения

Настоящее изобретение предусматривает лекарственное средство

30 (фармацевтическую композицию), содержащее сатрализумаб, для лечения,

профилактики, предотвращения рецидива или снижения риска рецидива

аутоиммунного энцефалита, такого как анти-NMDAR энцефалит и анти-LGI1

энцефалит.

### Краткое описание фигур

Фигура 1. Схема основного периода лечения III фазы рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, многоцентрового пакетного исследования для оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба у пациентов с энцефалитом, связанным с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалитом, связанным с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1). AIE = аутоиммунный энцефалит; LGI1 = обогащенные лейцином глиомы 1; NMDAR = рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты; PK = фармакокинетика; Q4W = каждые 4 недели; R = рандомизация. Примечания: Базовые оценки проводят на нулевой неделе 0 перед введением дозы. Конкретная доза сатрализумаба (или соответствующего плацебо) основана на массе тела отдельного участника следующим образом: менее 40 кг: 60 мг или 120 мг Q4W; от 40 до 100 кг: 120 мг или 180 мг Q4W; более 100 кг: 180 мг или 240 мг Q4W.

Фигура 2. Зависимости параметров стабильной экспозиции и занятости рецепторов от массы тела после дозировки 60 мг при массе тела менее 40 кг, 120 мг (при массе тела от 40 до 100 кг) или 180 мг (при массе тела более 100 кг) Q4W. Примечание: прогнозы для  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  и RO показаны слева направо, соответственно. Прогноз основан на данных по 2000 индивидуумов. Точки представляют смоделированные данные, предполагающие позитивность ADA у аналогичной доли участников, как это наблюдалось в исследованиях NMOSD. Для массы тела < 40 кг предполагают отсутствие ADA. Для сравнения добавлены пунктирные горизонтальные линии. ADA = антитело к препарату;  $C_{max}$  = максимальная наблюдаемая концентрация;  $C_{tr}$  = стабильная концентрация в конце интервала дозирования; NMOSD = расстройство оптического спектра при нейромиелите; RO = занятость рецепторов; Q4W = каждые 4 недели.

### Описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству (фармацевтической композиции) для лечения аутоиммунного энцефалита (AIE) или для снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE), включая, но не ограничиваясь ими, энцефалит связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), у субъекта, которое содержит ингибитор IL-6 в качестве активного ингредиента. Рецидив определяют как

новый клинический эпизод (новые или ухудшающиеся, острые симптомы и клинические признаки АИЕ, появляющиеся, например, через месяц после последнего приступа).

В другом объекте осуществления настоящего изобретение также относится к  
5 применению ингибитора IL-6 для приготовления лекарственного средства для  
лечения аутоиммунного энцефалита (АИЕ), включая но не ограничиваясь ими,  
энцефалит связанный с рецептором N-метил-D- аспарагиновой кислоты  
(NMDAR), и энцефалит связанный с инактивированной обогащенной лейцином  
глиомой 1 (LGI1), или для снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита  
10 (АИЕ) у субъекта.

В другом объекте осуществления настоящего изобретение относится к  
ингибитору IL-6 для применения для лечения аутоиммунного энцефалита (АИЕ),  
включая но не ограничиваясь ими, энцефалит связанный с рецептором N-метил-  
D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит связанный с  
15 инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), или для снижения  
риска рецидива аутоиммунного энцефалита (АИЕ) у субъекта.

Также настоящее изобретение относится к набору для лечения  
аутоиммунного энцефалита (АИЕ), включая но не ограничиваясь ими, энцефалит  
связанный с рецептором N-метил-D- аспарагиновой кислоты (NMDAR), и  
20 энцефалит связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1  
(LGI1), или для снижения риска рецидива аутоиммунного энцефалита (АИЕ) у  
субъекта, который содержит фармацевтическую композицию, содержащую  
ингибитор IL-6, и листок-вкладыш или этикетку с инструкциями по введению  
фармацевтической композиции субъекту. Кроме того, настоящее изобретение  
25 также относится к способу лечения субъекта с аутоиммунным энцефалитом  
(АИЕ), включая но не ограничиваясь ими, энцефалит связанный с рецептором N-  
метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит связанный с  
инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), или для снижения  
риска рецидива аутоиммунного энцефалита (АИЕ) у субъекта, где указанный  
30 способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора IL-6.

«Ингибитор IL-6» по настоящему изобретению представляет собой  
вещество, которое блокирует передачу сигнала IL-6 и ингибирует  
биологическую активность IL-6. Ингибитор IL-6 предпочтительно представляет  
собой вещество, которое ингибирует связывание между IL-6 и рецептором IL-6

и/или между комплексом IL-6/рецептор IL-6 и gp130. Примеры ингибитора IL-6 по настоящему изобретению включают, помимо прочего, антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-gp130 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вариант IL-6, вариант растворимого рецептора IL-6 или часть пептида IL-6 или рецептора IL-6, а также низкомолекулярное вещество, проявляющее аналогичную активность. Примерами ингибитора IL-6 по настоящему изобретению предпочтительно могут быть антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно гуманизированное антитело.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, VH CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, VH CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, VL CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и VL CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и область VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой антитело против рецептора IL-6, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-6 представляет собой сатрализумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин «сатрализумаб» означает антитело к рецептору IL-6, которое включает CDR1 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID



NO: 5, CDR2 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, CDR1 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; предпочтительно включает переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и наиболее предпочтительно содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аутоиммунный энцефалит (AIE) включает расстройства, связанные с идентифицируемым этиологическим фактором, обычно опухолью, и расстройства, которые считаются идиопатическими. При паранеопластических синдромах иммуноопосредованного энцефалита они могут быть связаны с антителами против внутриклеточных нейрональных белков (онконейрональных белков, таких как анти-Hu). В одном объекте AIE определяют путем идентификации антител против нейрональных клеточных поверхностей и синаптических белков, таких как Hu (ANNA1), Ma2, GAD, N-терминальная енолаза (NAE), рецептор NMDA, рецептор AMPA, рецептор GABA<sup>A</sup>, рецептор GABA<sup>B</sup>, mGluR5, рецептор дофамина D2, антитела к инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1), CASPR2 и DPPX (Graus et al, Lancet Neurol., 15, 391-404, 2016; Lancaster et al, Neurology, 77, 179-189, 2011), которые считают непосредственно патогенными для AIE. Идентификация этих аутоантител может помочь очертить популяцию с лучшим ответом на настоящее изобретение. В настоящем описании AIE включает любые подтипы AIE, одно или несколько аутоантител которых считаются одной из патогенных причин, причем энцефалит, связанный с рецептором N-метил-D- аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит, связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1), представляют собой два из наиболее распространенных и лучше всего охарактеризованных AIE (Leypoldt F, Wandinger K-P, Bien C, et al, Eur Neurol Rev 2013;8:31-7). В одном объекте AIE в настоящем описании также

включает энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа, острый рассеянный энцефаломиелит, энцефалопатию Хашимото, первичный ангиит центральной нервной системы (CNS) и энцефалит Расмуссена. В настоящем описании анти-NMDAR энцефалит и анти-LGI1 энцефалит описаны как наиболее характерные заболевания.

В настоящем описании «субъект», которого можно назвать «пациент», имеет вышеописанный аутоиммунный энцефалит (AIE), такой как энцефалит, связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит, связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1). В одном объекте субъект имеет антитела к рецептору N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR) или антитела к инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1). В одном из объектов, независимо от того, является ли субъект положительным по отношению к анти-NMDAR или анти-LGI1 антителам, в спинномозговой жидкости (CSF) субъекта проводят исследование методом клеточного анализа. В одном объекте у субъекта с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом имеются отрицательные результаты по антителам к caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sup>A</sup>, нейрексин-3 альфа и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG). В одном из объектов субъект с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом отрицателен по нейрональным антителам или глиальным антителам к клеточной поверхности, отличным от анти-NMDAR и анти-LGI1 антител. В одном объекте субъект с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом испытывает дефицит рабочей памяти, судороги или психиатрические симптомы, предполагающие участие лимбической системы. В другом объекте субъект с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом получал, не получал, получает или не получает в настоящее время постоянную иммуносупрессивную терапию (IST). В одном из объектов субъект с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом получал, не получал, получает или не получает в настоящее время лечение стабильной дозой азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), внутривенного (IV) циклофосфамида, перорального кортикостероида (OCS) или комбинации AZA или MMF или IV циклофосфамида и OCS. В одном из объектов субъект с анти-NMDAR или LGI1 энцефалитом (i) имеет антитела к NMDAR и ему 12 лет или больше; или (ii) имеет антитела к LGI1 и ему 18 лет или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению используют в сочетании с иммуносупрессивной терапией (IST). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения IST означает  
5 применение одного или нескольких иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, включающей азатиоприн (AZA), микофенолат мофетила (MMF) и внутривенный (IV) циклофосфамид; (ii) пероральный кортикостероид (OCS); или (iii) комбинация (i) и (ii).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут отсрочить время от введения ингибитора IL-6 до первого  
10 возникновения рецидива аутоиммунного энцефалита (AIE), включая, но не ограничиваясь ими, энцефалит связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалит связанный с инактивированной  
15 обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут дополнительно снижать один или несколько из следующих показателей:

- (a) частоту рецидивов аутоиммунных энцефалитов (AIE);
- 20 (b) частоту активных поражений на МРТ нейрооси;
- (c) долю субъектов, получающих неотложную терапию; или
- (d) частоту стационарных госпитализаций.

В настоящем описании термин «лечение» используют в том смысле, что даже если полной ремиссии AIE не достигают, облегчение или улучшение  
25 симптомов до уровня, на котором могут поддерживаться минимальные проявления (ММ), или поддержание такого состояния также означает «лечение» AIE.

В настоящем описании эффективность, безопасность, фармакокинетика и/или фармакодинамика ингибитора IL-6, такого как сатрализумаб, для лечения  
30 AIE могут быть оценены на основе одного или нескольких объектов и/или оценок, как описано ниже.

- i. Улучшение оценки по модифицированной шкале Rankin (mRS).
- ii. Сокращение времени улучшения по оценке по модифицированной шкале Rankin (mRS) без применения неотложной терапии.

- iii. Отсрочка времени до применения неотложной терапии.
- iv. Отсрочка времени до освобождения от припадков или прекращения эпилептического статуса без применения неотложной терапии.
- v. Улучшение по шкале клинической оценки энцефалита (CASE).
- 5 vi. Улучшение общего показателя по Монреальской когнитивной оценке (МОСА).
- vii. Улучшение оценки по тесту слухоречевого обучения Rey (RAVLT) для субъекта с антителом к LGI1.
- viii. Улучшение оценки по mRS для субъекта с антителом к NMDAR.
- viii. Улучшение по модифицированной шкале воздействия усталости (MFIS).
- 10 ix. Улучшение Монреальской когнитивной оценки (МОСА).
- x. Улучшение теста слухоречевого обучения Rey (RAVLT).
- xi. Улучшение EQ-5D-5L.
- xii. Улучшение по Колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).
- 15 xiii. Улучшение по шкале инвентаризации депрессии Beck (BDI II).

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

В настоящем изобретении субъект (например, пациент) с аутоиммунным энцефалитом (АИЕ) может получать лечение по настоящему изобретению (например, лекарственное средство, фармацевтическую композицию, способ или тому подобное), например, три раза каждые две недели (Q2W) (т.е. в нулевой момент времени и затем через 2 недели и 4 недели), а затем каждые четыре недели (Q2W). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект (например, пациент) может получить антитело против рецептора IL-6 (например, сатрализумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, путем подкожного введения.

В дополнение к лечению АИЕ у субъекта настоящее изобретение также используют для снижения риска рецидива рецидивирующего АИЕ у субъекта. В настоящем изобретении снижение риска рецидива включает, но ими не

ограничивается им, отсрочку рецидива, снижение частоты рецидива или снижение тяжести рецидива или снижение потребности в неотложной терапии в отношении рецидива АИЕ.

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

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

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

20 Более предпочтительные антитела по настоящему изобретению включают антитела, которые содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Еще более предпочтительные антитела по настоящему изобретению представляют собой антитела, которые содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 (тяжелая цепь сатрализумаба (международное непатентованное наименование); SA237

(неофициальное наименование)) и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 (легкая цепь сатрализумаба). Сатрализумаб (частное название: SA237) является особенно предпочтительным.

5 Государственное разрешение для продажи на рынке сатрализумаба было получено во многих странах, включая Японию, США и Европу, на основании показаний «профилактика рецидивов расстройств спектра зрительного нейромиеелита (включая оптиконевромиелит)». Профили безопасности, выявленные в ходе международных совместных клинических исследований III фазы (исследование SA-307JG/BN40898 и исследование SA-309JG/BN40900), нацеленных на популяцию пациентов с расстройством спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств (NMOSD) и/или оптиконевромиелитом (NMO), в основном были благоприятными. Случаев летального исхода не зарегистрировано. Процент пациентов, у которых возникли тяжелые побочные явления в группе применения сатрализумаба, был примерно таким же, как и в 15 группе плацебо. Не было большой разницы между двумя группами по частоте побочных явлений, которые привели к прекращению приема тестируемого препарата, или по частоте нежелательных явлений, которые привели к отмене препарата. Профили безопасности были схожими в исследовании SA-309JG, которое представляло собой тест с одним препаратом, и в исследовании SA-20 307JG, которое представляло собой комбинированный тест с ранее существовавшей терапией (пероральные стероиды и/или иммунодепрессанты).

Такие антитела можно получить способами, описанными в WO2010/035769, WO2010/107108, WO2010/106812 и т.п. В частности, антитела могут быть получены с использованием методов генетической рекомбинации, известных 25 специалистам в данной области техники, на основе последовательности вышеупомянутого антитела к рецептору IL-6 (см., например, Vorrebaeck CAK и Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Рекомбинантное антитело можно получить путем клонирования ДНК, кодирующей антитело, из 30 гибридомы или клетки, продуцирующей антитела, такой как сенсibilизированный лимфоцит, продуцирующий антитела, вставки ДНК в соответствующий вектор и введения вектора в хозяина (клетку-хозяина) для выработки антитела.

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

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

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

Фрагмент scFv можно получить путем соединения V-области H-цепи и V-области L-цепи антитела. В scFv V-область H-цепи и V-область L-цепи связаны через линкер, предпочтительно через пептидный линкер (Huston J.S. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 5879-5883). V-области H- и L-цепей в scFv могут

быть получены из любого из антител, описанных выше. Пептидные линкеры для связывания V-областей включают, например, произвольный одноцепочечный пептид, состоящий из 12-19 аминокислотных остатков.

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

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

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

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

Доза антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, конкретно не ограничена, и примеры включают от 50 до 800 мг антитела для каждого введения, предпочтительно от 60 до 240 мг  
30 антитела и более предпочтительно 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг антитела для каждого введения. Доза антитела против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащихся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, может варьировать в зависимости от массы тела пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего



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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащиеся в лекарственном средстве или композиции по настоящему изобретению, вводят субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

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

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

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

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения устройство  
30 по настоящему изобретению, описанное выше, может представлять собой предварительно заполненный шприц для инъекции (PFS), необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), для введения любым способом, например, внутривенным, подкожным или т.п., причем шприц содержит фиксированную дозу ингибитора IL-6, предпочтительно антитело

против рецептора IL-6 и более предпочтительно сатрализумаб, как описано в настоящем описании, в фармацевтически приемлемом наполнителе. В другом варианте осуществления настоящего изобретения устройство может представлять собой автоинжектор (AI) для подкожного введения, который содержит фиксированную дозу ингибитора IL-6, предпочтительно антитела против рецептора IL-6, и более предпочтительно сатрализумаба, как описано в настоящем описании, в фармацевтически приемлемом эксципиенте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения устройство предназначено для подкожного введения, например, это предварительно заполненный шприц (PFS) и автоинжектор (AI), которые могут содержать 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг сатрализумаба. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения устройство для подкожного введения представляет собой устройство для подкожного введения, такое как предварительно заполненный шприц с защитным колпачком для иглы (PFS-NSD), который содержит 60 мг (например, 60 мг/мл) сатрализумаба для доставки субъекту доз 60 мг или 180 мг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц с защитным колпачком для иглы (PFS-NSD), который содержит 120 мг (например, 60 мг/0,5 мл) сатрализумаба для доставки субъекту доз 120 мг, 180 мг или 240 мг. В других вариантах осуществления настоящего изобретения устройство для подкожного введения представляет собой автоинжектор (AI), который содержит 120 мг, 180 мг или 240 мг сатрализумаба.

В настоящем изобретении этикетка или вкладыш в упаковку указывают, что фармацевтическая композиция или лекарственное средство используются для лечения определенного состояния. Кроме того, промышленное изделие может включать (а) первый контейнер с содержащейся в нем композицией, причем композиция содержит ингибитор IL-6, предпочтительно антитело против рецептора IL-6 и более предпочтительно сатрализумаб, как описано выше; и (б) второй контейнер с содержащейся в нем композицией, причем композиция содержит дополнительный терапевтический агент. Промышленное изделие в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения может дополнительно содержать вкладыш в упаковку, указывающий, что композиции можно использовать для лечения конкретного состояния. В другом варианте или дополнительно изделие также может содержать второй (или третий) контейнер,

содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Он также может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

#### Вкладыш в упаковку

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

Фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению может быть разработано для получения лиофилизированных составов или растворов путем смешивания, при необходимости, с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями и т.п. Подходящие фармацевтически приемлемые носители и разбавители включают, например, стерилизованную воду, физиологический раствор, стабилизаторы, эксципиенты, антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота), буферы (например, на основе фосфата, цитрата, гистидина и других органических кислот) антисептики, поверхностно-активные вещества такие как ПЭГ и Твин), хелатирующие агенты (такие как ЭДТА) и связующие вещества. Другие полипептиды с низкой молекулярной массой, белки, такие как сывороточный альбумин, желатин и иммуноглобулины, аминокислоты, такие как глицин, глютамин, аспарагин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, метионин, аргинин и лизин, сахара и углеводы, такие как полисахариды и моносахариды. и сахарные спирты, такие как маннит и сорбит, также могут быть в составе. При приготовлении водного раствора для инъекции можно использовать физиологический раствор и изотонические растворы, содержащие глюкозу и другие адъюванты, такие как D-сорбит, D-манноза, D-маннит и хлорид натрия; и соответствующие солюбилизаторы, такие как спирт (например, этанол), полиспирты (такие как пропиленгликоль и ПЭГ) и неионогенные поверхностно-активные вещества (такие как полисорбат 80, полисорбат 20, полксамер 188 и HCO-50) могут использоваться в комбинации. Путем смешивания гиалуронидазы с препаратом можно подкожно вводить больший объем жидкости (*Expert Opin. Drug Deliv.*

2007, 4(4): 427-40). Кроме того, шприцы могут быть предварительно заполнены фармацевтической композицией по настоящему изобретению. Составы растворов можно приготовить по способу, описанному в WO2011/090088.

При необходимости фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению может быть инкапсулировано в микрокапсулы (например, изготовленные из гидроксиметилцеллюлозы, желатина и поли(метилметакрилата)) или включено в коллоидные системы доставки лекарственного средства (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) (см., например, «Remington's Pharmaceutical Science, 16th edition», Oslo (1980)). Также известны способы получения фармацевтических агентов в виде фармацевтических агентов с контролируемым высвобождением, и такие способы можно применять к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению (Langer et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 1981, 15: 267-277; Langer, *Chemtech.* 1982, 12: 98-105; US 3773919; патентная заявка EP 58481; Sidman et al, *Biopolymers* 1983, 22: 547-556; EP 133988).

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

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

#### Примеры

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

#### Пример 1. Получение сатрализумаба (SA237)

Антитело с международным непатентованным наименованием сатрализумаб (также обозначаемое SA237), которое представляет собой антитело к рецептору IL-6, описанное в патенте WO2010/035769 как содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (SEQ ID NO: 3 в настоящем описании) и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 (SEQ ID NO: 4 в настоящем описании)), получают согласно описанию, приведенному в этом патенте. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи показана в SEQ ID NO: 1, а аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи показана в SEQ ID NO: 2. С использованием полученного антитела получают препарат для подкожного введения способом, описанным в патенте WO2011/090088.

Пример 2. III фаза, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое пакетное исследование по оценке эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба у пациентов с энцефалитом, связанным с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), или с энцефалитом, связанным с инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1)

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является оценка эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба у участников с энцефалитом, связанным с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), и энцефалитом, связанным с инактивированной обогащенной лейцином глиоме 1 (LGI1). Хотя энцефалиты NMDAR и LGI1 являются отдельными и диагностически различимыми подтипами заболеваний, оба имеют общие основные клинические признаки судорог и когнитивных нарушений, поэтому целесообразно применять одни и те же конечные точки исследования, продолжительность исследования и схему исследования для каждого подтипа, но анализировать результаты в каждом подтипе независимо. Чтобы сбалансировать эти обстоятельства, участники с любым из этих двух энцефалитов будут четко разделены на отдельные группы, каждая со своим собственным плацебо-контролем и анализом.

При современном лечении этих расстройств используют исключительно иммунную терапию, не соответствующую по прямому назначению этикетке, а основываются на мнении экспертов, ретроспективных сериях случаев и открытых исследованиях. Существует несколько неудовлетворенных потребностей, включая частое возникновение длительных когнитивных недостаточности, неполное купирование приступов, частую зависимость от высоких доз кортикостероидов и более быстродействующую, но длительную иммунотерапию. Существует потребность созданных в перспективе и основанных на доказательствах методах лечения для существенного уменьшения острых и долгосрочных последствий этих расстройств.

## 1.2 ОЦЕНКА ПРЕИМУЩЕСТВ И РИСКА

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности сатрализумаба, блокатора IL-6R, для решения значительной неудовлетворенной медицинской потребности у пациентов с АИЕ. Хотя сатрализумаб ранее не тестировали у пациентов с энцефалитом, связанным с анти-NMDAR или анти-LGI1, неклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что IL-6 играет ключевую роль в патофизиологии этих заболеваний. IL-6 является провоспалительным цитокином с плеiotропными функциями, включая индукцию дифференциации и пролиферации провоспалительных клеток Th17 и плазмобластов, а также созревание плазматических клеток. Блокада IL-6R имеет потенциал для модуляции иммунопатогенных механизмов АИЕ независимо от типа аутоантител. Предполагают, что процессы, регулируемые передачей сигнала через IL-6R, такие как дифференцировка В- и Т-клеток, пролиферация В-клеток и регуляция гематоэнцефалического барьера, играют роль в патогенезе обоих энцефалитов – связанных с антителами к NMDAR (Armangue et al, 2018; Martinez-Hernandez et al, 2011; Bien et al, 2012; Leypoldt et al, 2015; Ding et al, 2018) и связанным с антителами к LGI1 (Helmstaedter et al, 2021).

Неклинические данные, полученные на мышах с нокаутом IL-6 и с IL-6-нейтрализующими антителами, демонстрируют четкую роль IL-6 в патогенезе экспериментального АИЕ. У крыс, которым вводили антитела к NMDAR, церебральная инфузия IL-6 связана с ухудшением возбуждающих постсинаптических токов, опосредованных NMDAR, и сопровождается повышенным ухудшением памяти и успеваемости (Wang et al, 2019). Кроме того,

повышение уровня IL-6 в спинномозговой жидкости наблюдают у пациентов с NMDAR энцефалитом и у пациентов с впервые выявленным рефрактерным эпилептическим статусом, состоянием, обычно связанным с АИЕ (Jun et al, 2018; Kirmani et al, 2018).

5 Кроме того, серии клинических случаев указывают на пользу, связанную с антагонизмом к IL-6R у пациентов с АИЕ и связанными с ними симптомами. Ретроспективное исследование продемонстрировало значительную пользу от  
10 лечения анти-IL-6R (тоцилизумабом), назначаемого взрослым пациентам с различными подтипами антител (включая анти-NMDAR и анти-LGII антитела) с неполным ответом на предшествующий препарат ритуксимаб (Lee et al, 2016a; Lee et al, 2016b). Аналогичные ответы наблюдались у детей (Randell et al, 2018). Антагонизм к IL-6R также связан со значительным клиническим улучшением  
15 при назначении новым пациентам с АИЕ с положительными по NMDAR и CASPR2 симптомами и недавним проявлением симптомов (Lee et al, 2020; Krogias et al, 2013). Аналогичные полезные эффекты наблюдают у пациентов с «вероятным АИЕ» (т. е. соответствующих клиническим критериям АИЕ, но без четкой ассоциации с аутоантителами) (Lee et al, 2020). Наконец, ингибирование  
20 IL-6R связано с прекращением рефрактерного эпилептического статуса, опасного для жизни состояния, наблюдаемого у 30% пациентов с АИЕ в отделении интенсивной терапии (Cadena et al, 2017; Jun et al, 2018).

Сатрализумаб продемонстрировал эффективность и безопасность и показан при другом заболевании, опосредованном аутоантителами (например, NMOSD) в качестве монотерапии или в качестве дополнения к иммуносупрессивной  
25 терапии (IST; например, пероральные кортикостероиды [ОКС], азатиоприн или микофенолата мофетил). Двойной слепой период исследований III фазы при NMOSD включал в общей сложности 178 участников. Из 178 участников 104 участника получали сатрализумаб в дозе 120 мг подкожно каждые 4 недели (Q4W), а 74 участника — плацебо. В целом, сатрализумаб в качестве  
30 монотерапии или в сочетании с IST хорошо переносят участники с NMOSD.

Все доступные в настоящее время варианты лечения АИЕ (включая высокие дозы кортикостероидов и циклофосфамида) несут в себе существенные потенциальные риски безопасности. Нет доказательств из рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы поддержать решения о  
лечении. Кроме того, не все пациенты реагируют на используемые в настоящее



время лекарства, и сохраняются недостатки, включая когнитивные  
недостаточности, недостаточное купирование приступов, зависимость от  
высоких доз кортикостероидов и потребность в длительных,  
быстродействующих средствах. Предлагаемое исследование сатрализумаба  
5 устраняет эти неудовлетворенные потребности и подтверждает эффективность  
сатрализумаба у пациентов с энцефалитом NMDAR или LGI1. Принимая во  
внимание потенциальную эффективность у пациентов, для которых не  
существует одобренного препарата, профиль безопасности сатрализумаба и  
меры по снижению риска для исследования ожидают, что соотношение пользы и  
10 риска для сатрализумаба будет приемлемым при лечении как NMDAR  
энцефалита, так и LGI1 энцефалита.

## 2. ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

В этом исследовании оценивают эффективность, безопасность,  
фармакокинетику и фармакодинамику сатрализумаба в сравнении с плацебо в  
15 каждой из следующих групп:

\* Группа AIE NMDAR: взрослые и подростки с определенным или  
вероятным энцефалитом NMDAR

\* Группа AIE LGI1: взрослые с энцефалитом LGI1

Для анализа эффективности каждую подвергаемую лечению группу  
20 рассматривают как отдельную популяцию и она имеет независимый контроль  
ошибок типа I на уровне значимости 5%.

Конкретные цели и соответствующие конечные точки для обеих групп  
изложены для части 1 (период первичного лечения) в табл. 1.

Таблица 1. Цели и соответствующие конечные точки для части 1  
25 исследования

Первичные цели	Соответствующие конечные точки
● Для оценки эффективности сатрализумаб сравнивают с плацебо по степени инвалидности и клинической тяжести	● Доля участников с улучшением по оценке по шкале mRS $\geq 1$ от базовой линии и не применяют неотложную терапию к 24 неделе
Вторичные цели	Соответствующие конечные точки
● Для оценки эффективности сатрализумаб сравнивают с плацебо	● Время до улучшения по оценке по шкале mRS $\geq 1$ от базовой линии без применения неотложной терапии ● Время для неотложной терапии ● Время до прекращения приступов (отсутствие приступов определяют как прекращение приступов в течение как

	<p>минимум 6 последовательных недель) или прекращения эпилептического статуса без использования неотложной терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Изменение оценки CASE к 24-й неделе</li> <li>● Общая оценка МОСА к 24-й неделе</li> <li>● Оценка RAVLT к 24-й неделе (группа LGI1 AIE)</li> <li>● Оценка mRS к 24-й неделе (согласно измерениям по шкале с 7 точками; группа NMDAR AIE)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Для оценки безопасности сатрализумаб сравнивают с плацебо</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●</li> <li>● Изменения относительно базовой линии по целевым жизненно важным признакам, результаты тестов клинической лаборатории, результаты EGG, масса тела, рост (только &lt; 18 лет) и C-SSRS</li> </ul>

ADA = антитела к лекарственным препаратам; AIE = аутоиммунный энцефалит; BDI-II = шкала депрессии Бека, второе издание; CASE = шкала клинической оценки аутоиммунного энцефалита; C-SSRS = Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений; EEG = электроэнцефалограмма; 5 LGI1 = инактивированная глиома 1, богатая лейцином; MFIS = модифицированная шкала воздействия усталости; МОСА = Монреальская общая когнитивная оценка; mRS = модифицированная шкала Rankin; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; PK = фармакокинетика; QOL = 10 качество жизни; RAVLT = тест слухоречевой памяти Rey.

### 3. СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 ОБЩАЯ СХЕМА

##### 3.1.1 Обзор схемы исследования

Настоящее рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое 15 многоцентровое исследование III фазы предназначено для оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики сатрализумаба по сравнению с плацебо для лечения энцефалита NMDAR и энцефалита LGI1. Для анализа эффективности группы NMDAR AIE и LGI1 AIE 20 будут рассматривать как отдельные популяции в схеме пакетного исследования. Исследование включает период скрининга продолжительностью до 28 дней, в

течение которого оценивают соответствие пациентов требованиям для участия в исследовании. После скрининга последует:

\* Часть 1: период первичного лечения продолжительностью 52 недели.

\* Часть 2: период необязательного продления, длящийся приблизительно 2  
5 года с момента, когда последний участник входит в период продления или до тех пор, пока коммерческий сатрализумаб не станет доступен для лечения АИЕ

Промежуточный фармакокинетический анализ (РК) проводят для подтверждения того, что целевые концентрации достигнуты (см. Раздел 7.4.1).

10 Примерно 102 участника в группе NMDAR АИЕ и 50 участников в группе LGI1 АИЕ включают во все центры в фазе общего набора.

Схема исследования представлена на фиг. 1.

### 3.1.2 Часть 1: Период первичного лечения

Во время части 1 участников случайным образом распределяют в соотношении 1:1 для получения плацебо или 60 мг (< 40 кг), 120 мг (от 40 до 100  
15 кг) или 180 мг (> 100 кг) сатрализумаба в каждой из групп NMDAR АИЕ и LGI1 АИЕ.

Рандомизацию в каждой группе осуществляют следующим образом:

--\* Популяция пациентов: впервые начавшие лечение относительно  
неполных ответчиков (как описано в разделе 4.1.1)

20 \* Регион

Препарат для слепого исследования вводят участникам подкожно в 0, 2, 4 недели и после этого Q4W до конца части 1 в качестве монотерапии или в дополнение к фоновому лечению.

25 Во время части 1 в дополнение к сатрализумабу или плацебо участники обеих групп могут получать фоновое лечение с IST (см. Фоновое лечение, раздел 5.1.2) и симптоматическое лечение (см. Симптоматическое лечение, раздел 5.2.2), в зависимости от стадии заболевания, как указано в критериях включения.

30 Участникам, получающим кортикостероиды перорально или IV на исходном уровне и не находящимся в отделениях интенсивной терапии (т.е. отделение интенсивной терапии, отделение реанимации), постепенно снижают дозу ОКС, используя стандартную схему постепенного снижения, начиная с 4 недель после рандомизации (4-я неделя).

Для участников, которые находятся в отделениях интенсивной терапии (т.е. отделение интенсивной терапии, отделение реанимации) и получают

пероральные или IV кортикостероиды на исходном уровне, постепенное снижение дозы стероидов будет необязательным в соответствии с решением врача и, если оно выполняется, должно следовать графику постепенного снижения дозы для некритических отделений (показано выше). После выписки из отделения интенсивной терапии вводят график постепенного снижения дозы для некритических отделений, при условии, что с момента рандомизации прошло 4 недели (4-я неделя или позже).

Дозы фонового и симптоматического лечения могут быть снижены в любое время по соображениям безопасности.

Предварительно определенный промежуточный РК-анализ и периодические обзоры безопасности проводит независимый Комитет по мониторингу данных (iDMC) при проведении части 1. Промежуточный РК-анализ проводят с целью подтверждения того, что достигнутое воздействие сатрализумаба (и прогнозируемая занятость рецепторов [RO]) находится в пределах целевого диапазона. На основании результатов промежуточного РК-анализа и предварительно определенных критериев доза исследуемого препарата может быть увеличена (см. раздел 3.3 для обоснования дозы сатрализумаба). Для промежуточного РК-анализа, периодических обзоров безопасности и любого необязательного промежуточного анализа эффективности спонсор, участники и исследователи по-прежнему действуют вслепую.

## 3.2. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ СХЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.2.1 Обоснование для исследуемой популяции и групп анализа

В исследовании изучают сатрализумаб в качестве средства лечения у участников с энцефалитом NMDAR и LGI1 в качестве отдельных групп в рамках одного исследования, при этом каждая группа содержит свою собственную группу плацебо и анализируется отдельно с независимым контролем ошибок типа I на уровне значимости 5%. Популяция для этого исследования будет включать участников, соответствующих клиническим критериям для получения диагноза энцефалита NMDAR или LGI1 (см. Раздел 4.1; адаптировано из Graus et al, 2016), причем их АИЕ привело к снижению функции и способности выполнять предыдущие действия (определяют по баллам mRS < 2).

Идентификация антител против нейрональных клеточных поверхностей и синаптических белков, которые считают непосредственно патогенными, определяет популяцию с улучшенным ответом на иммунотерапию в целом.

Среди них энцефалиты, связанные с антителами анти-NMDAR и анти-LGI1, являются наиболее распространенными (Leypoldt et al. 2013) и лучше всего охарактеризованными синдромами.

5 Энцефалит NMDAR связан с антителами IgG к CSF против субъединицы GluN1 NMDAR. Эти антитела высокоспецифичны, и их патогенность была продемонстрирована в культивируемых нейронах и моделях *in vivo*. В клинической практике исследования антител должны включать анализ CSF; риск ложноотрицательных или ложноположительных диагнозов существует, если используется только сыворотка (Graus et al, 2016).

10 В клинической практике доступ к анализам на анти-NMDAR, и в частности к отбору проб CSF на антитела к анти-NMDAR, может быть непоследовательным, отсроченным или труднодостижимым. Решение о лечении часто принимают на основе клинических признаков. Как следствие, критерии вероятного энцефалита NMDAR были опубликованы в консенсусном документе и показали высокую чувствительность и специфичность у взрослых (87,2% и 15 96,7%, соответственно; Kaneko, 2018), у детей в Австралии (90% и 96%, соответственно; Ho et al, 2017) и у детей в Японии (81,2% и 76,9%, соответственно; Nishida et al, 2021).

20 Все участники этого исследования получили терапию первой линии (например, высокие дозы кортикостероидов, внутривенный иммуноглобулин IVIG или плазмаферез) до рандомизации, а участники в категории «неполный ответчик» получили иммунотерапевтическое лечение более чем через 6 недель после острой терапии первой линии. Назначение этих методов лечения может повлиять на обнаружение антител к NMDAR, приводя как к 25 ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам (Gruter et al, 2020). Таким образом, подтверждение наличия антител в популяции, где уже проведено лечение, может оказаться ненадежным золотым стандартом для диагностики, а требование положительного результата на антитела до лечения ограничивает применимость и выбор пациентов.

30 Учитывая, что многие пациенты в клинической практике с вероятным энцефалитом NMDAR лечатся на основе весьма предполагаемых клинических признаков, а также принимая во внимание доказанную полезность «вероятных» критериев и возможное влияние иммуномодулирующей терапии на обнаружение анти-NMDAR антител, исследуемая популяция будет включать как

определенный NMDAR энцефалит (определяемый по консенсусным критериям, требующим выявления антител к CSF и последовательных клинических признаков), так и вероятный NMDAR энцефалит (определяемый по консенсусным критериям, требующим строгих клинических характеристик в сочетании с положительными параклиническими исследованиями [CSF и электроэнцефалограмма; EEG]) в популяции NMDAR.

Несмотря на опасения, связанные с вмешательством в анализ из-за предшествующего использования лекарств, сбор сыворотки, вероятно, будет более широко применяться во всем мире, учитывая, что он более чувствителен, чем CSF в диагностике энцефалита LGI1 (van Sonderen et al, 2016). Хотя консенсусные диагностические критерии не опубликованы, диагностические критерии, требующие ключевых клинических признаков, которые описаны для лимбического энцефалита (обычное клиническое проявление) в консенсусном документе (Graus et al, 2016) и подтверждены в крупнейшей опубликованной серии LGI1 AIE (van Sonderen et al, 2016), для использования в сочетании с положительным образцом сыворотки или CSF, разработаны и изложены в протоколе.

Из-за неизвестной значимости и патогенности антител, связанных с внутриклеточными антигенами, и их более высокой связи с раком, пациенты с диагнозом или историей этих антител будут исключены из исследования. В частности, пациенты с известным диагнозом или положительным анамнезом антител к Nu, Ma2, CRMP5, Yo, амфифизину, AMPA, mGluR5 и GABA<sup>B</sup> будут исключены. Аналогичным образом, пациенты с нелеченой тератомой/тимомой, историей злокачественного новообразования (если только они не считаются излеченными адекватным лечением без признаков рецидива в течение 5 лет до скрининга) или подтвержденным диагнозом паранеопластического энцефалита исключаются из регистрации.

### 3.2.2 Обоснование для контрольной группы

Контрольная группа в исследовании получает плацебо. Участники могут продолжать получать выбранную фоновую терапию в стабильной дозе в течение части 1, как описано в разделе 5.1.2. Использование плацебо в этой ситуации помогает установить эффективность и безопасность сатрализумаба в клинических обстоятельствах, которые представляют собой реальный сценарий для пациентов с AIE. Плацебо-контролируемые данные в подтипах энцефалита

NMDAR и LGI1 не только предоставят доказательства в этих отдельных синдромах, для которых нет одобренных лекарств, но также могут дать информацию, относящуюся к пониманию более широкого спектра АИЕ.

### 3.2.3 Обоснование графика сбора фармакокинетических образцов

5 Для изучения фармакокинетики сатрализумаба в популяции пациентов с энцефалитом NMDAR/LGI1 после длительного лечения берут образцы для оценки концентрации сатрализумаба в сыворотке перед каждым введением исследуемого препарата. Эти оценки будут включать анализ влияния ряда совариантов на воздействие (например, пол, раса, возраст и масса тела) и анализ  
10 взаимосвязей между воздействием и конечными точками PD, эффективности, иммуногенности и безопасности для обоснования рекомендуемой дозы сатрализумаба в популяции пациентов с NMDAR/LGI1 энцефалитом. Оценки PK также будут использовать для информирования промежуточного анализа PK с целью подтверждения соответствующих доз сатрализумаба в популяции АИЕ.

### 3.2.4 Обоснование сбора образцов на иммуногенность

15 Образцы сыворотки для ADA будут взяты параллельно с образцами PK для оценки заболеваемости и профиля титра-времени ADA в популяции с NMDAR/LGI1 энцефалитом, а также влияния на воздействие сатрализумаба, а также на безопасность и эффективность. Данные ADA будут включены в слепой  
20 обзор данных PK на 8-й неделе для помощи в интерпретации данных по концентрации сатрализумаба в дополнение к последующему анализу на основе полного набора данных исследования.

### 3.2.5 Обоснование оценки биомаркеров

Исследование оценивает, могут ли биомаркеры помочь в описании  
25 механизма действия сатрализумаба при энцефалите NMDAR/LGI1, предоставить доказательства активности сатрализумаба при энцефалите NMDAR/LGI1 или расширить знания и понимание биологии заболевания энцефалитом NMDAR/LGI1.

### 3.2.6 Обоснование первичной конечной точки

30 Авторы предлагают использовать модифицированную шкалу Rankin (mRS) в качестве первичной меры оценки результата для данного исследования III фазы для оценки пользы сатрализумаба по множественным симптомам, влияющим на клиническое состояние и инвалидность участников с энцефалитом NMDAR или

LGI1. MRS представляет собой шкалу оценки для определения инвалидности и зависимости.

Выбор шкалы mRS подтверждается:

\* Ее доказанной валидностью и надежностью: mRS была разработана доктором Джоном Рэнкином для оценки степени тяжести инсульта (7 степеней тяжести: 0 = полное отсутствие симптомов, 6 = смерть) и функциональных ограничений в выполнении повседневной деятельности (т.е. способности ходить и заниматься обычными обязанностями и деятельностью), которые, как было показано, присутствуют и клинически значимы у пациентов с АИЕ. Шкала mRS показывает хорошую постоянную валидность при корреляции со шкалой клинической оценки в АИЕ (CASE), шкалой, недавно разработанной для АИЕ, которая измеряет тяжесть симптомов ( $r = 0,86$ ,  $p = 0,001$ ; Lim et al, 2019). Надежность и стабильность результатов определена на выборке ( $n = 48$ ) пациентов, опрошенных в двух отдельных оценках, и показала высокую степень воспроизводимости ( $r = 0,94$ ; Wilson et al, 2005).

\* Ее содержательной обоснованностью при NMDAR-энцефалите: сложные нейропсихиатрические проявления и глобальные когнитивные нарушения, наблюдаемые при NMDAR-энцефалите, приводят к инвалидности и зависимости у больных, что хорошо отражается в оценке mRS. Более того, оценка проста и понятна для врачей в условиях острой неврологии для применения и понимания. Шкалу mRS также применяли к пациентам с NMDA-энцефалитом для изучения краткосрочных и долгосрочных результатов при обычно назначаемых лекарствах (Titulaer et al, 2013; Gadoth et al, 2017). Таким образом, авторы настоящего изобретения полагают, что шкала mRS будет адекватно отражать клинически значимые неврологические улучшения у пациентов с NMDAR-энцефалитом, в то же время представляя наиболее клинически значимый результат для группы пациентов с инвалидизирующей и часто разнообразной симптоматикой (Dubey et al, 2015).

\* Ее содержательной валидностью при LGI1-энцефалите: нарушение при LGI1-энцефалите, которое доминирует за счет в большей степени анатомически ограниченных когнитивных нарушений, влияющих на память и судороги, но также включает поведенческие нарушения, оказывает глубокое воздействие на способности и зависимость, которые поддаются простой оценке и измерению с использованием оценки mRS. Кроме того, было показано, что изменения в



оценке mRS у пациентов, положительных по LGI1 AIE, в целом отслеживаются с изменениями ключевых симптомов, таких как частота приступов и когнитивные дефициты (van Sonderen et al, 2016), что указывает на то, что шкала является обоснованным показателем того, как преобладающие индивидуальные симптомы, связанные с LGI1-энцефалитом, влияют на повседневное функционирование пациента. По этим причинам mRS применяют для оценки пациентов с LGI1 AIE для изучения краткосрочных и долгосрочных результатов в доступной литературе, изучающей естественное течение лечения (van Sonderen et al, 2016; Gadoth et al, 2017; Gadoth et al, 2018).

\* Руководством для оценок может быть адаптировано для оценки важных объектов AIE, включая когнитивный дефицит (потерю памяти) во время интервью с пациентами. Это руководство будет частью обязательного обучения mRS во всех центрах для обеспечения согласованности.

Наконец, mRS также используют в качестве первичной конечной точки в нескольких рандомизированных контролируемых и открытых исследованиях AIE, включая пациентов с NMDAR-энцефалитом и LGI-энцефалитом (NCT04372615, NCT03993262, NCT03542279 и NCT04175522). Доступные данные по шкале mRS в случае AIE используют для информирования о предлагаемом построении исследования, в частности, касающихся ожидаемых изменений в группе плацебо (Gadoth et al, 2017; Titulaer et al, 2013).

Первичная конечная точка в группах NMDAR AIE и LGI1 AIE оценивают как разницу между сатрализумабом и плацебо в доле пациентов, ответивших на терапию на 24-й неделе, у участников с NMDAR-энцефалитом и LGI1-энцефалитом, соответственно.

Пациента с откликом на лечение определяют как участника исследования, у которого получено улучшение по оценке mRS по сравнению с исходным уровнем на 1 балл или более, причем без использования неотложной терапии, на 24-й неделе. Изменение на один балл по шкале mRS считают клинически значимым на основе диапазона тяжести, охватываемого шкалой (Banks, Marotta 2007; Harrison et al, 2013), и используют в клинической практике AIE и наблюдениях для представления значимого изменения способности пациента заниматься повседневной деятельностью. Авторы изобретения предлагают включать пациентов, по крайней мере, с неспособностью выполнять все свои предыдущие действия (оценка 2 или более по шкале mRS) на исходном уровне.

Таким образом, улучшение оценки на 1 (а не оценка mRS 0-2, которая обычно соответствует «хорошему результату» по шкале) будет адекватно отражать значимые улучшения у всех участников исследования с различными уровнями симптоматики и степенью имеющейся инвалидности. Дополнительные данные с использованием шкалы mRS собирают как часть вторичных и исследовательских конечных точек (оценка mRS [измеренная по 7-балльной шкале] и доля участников с оценкой mRS 2 или ниже).

### 3. ОБОСНОВАНИЕ ДОЗЫ И СХЕМЫ

В этом исследовании для изучения эффективности и безопасности сатрализумаба при энцефалитах NMDAR и LGI1 используют дозировку в зависимости от массы тела, которую вводят подкожной инъекцией, как показано в табл. 2.

Таблица 2. Режим дозирования для III фазы исследования сатрализумаба для лечения энцефалитов NMDAR и LGI1

Масса тела на базовом уровне	Дозы и режим введения
< 40 кг	60 мг вводят в 0, 2, 4 неделю и затем Q4W в виде подкожной инъекции
≥ 40-100 кг	120 мг вводят в 0, 2, 4 неделю и затем Q4W в виде подкожной инъекции
> 100 кг	180 мг вводят в 0, 2, 4 неделю и затем Q4W в виде подкожной инъекции

PK = фармакокинетика; Q4W = каждые 4 недели.

Примечание: Дозы могут быть увеличены после промежуточного анализа PK, см. подробности ниже.

Режим дозирования основан на комбинации источников информации, включая PK, PD и данные по безопасности сатрализумаба для первоначальной разработки в случае NMOSD.

Режим фиксированной дозировки 120 мг (вводимый на неделях 0, 2 и 4, а затем Q4W), исследованный в III фазе при NMOSD, связан с высокой прогнозируемой занятостью рецепторов в устойчивом состоянии ( $RO_{tr,ss}$ ) у большинства участников (медианное значение 95% или более) и, как было показано, безопасен и эффективен во всех группах по массе тела (т.е. 40 кг и выше). 4-недельный интервал поддерживающей дозировки подтверждается периодом полувыведения сатрализумаба, составляющим приблизительно 30 дней. Несколько участников NMOSD с прогнозируемыми  $RO_{tr,ss}$  менее 80%

обычно имели исходную массу тела  $> 100$  кг, и хотя профиль безопасности был схожим во всех группах массы тела, воздействие сатрализумаба на участников с самой низкой массой тела превышало необходимое для поддержания почти максимального  $RO_{tr,ss}$ .

5           Учитывая ожидаемую схожую целевую экспрессию у участников с NMOSD и NMDAR/LGI1 энцефалитом, ожидают, что воздействие, подобное наблюдаемому при NMOSD, также будет эффективным при энцефалитах NMDAR и LGI1. Поэтому авторы изобретения выполнили моделирование с использованием существующей модели рорПК (на основе данных здоровых добровольцев и пациентов с NMOSD), для оценки дозы, необходимой для достижения тех же почти максимальных значений  $RO_{tr,ss}$  для участников с DNMDAR и LGI1 энцефалитами в ожидаемом диапазоне массы тела, максимизируя потенциал эффективности.

15           Это моделирование показывает, что предлагаемые схемы дозирования в зависимости от массы тела, как ожидается, достигнут аналогичной медианной максимальной концентрации, наблюдаемой ( $C_{max}$ ) при значениях устойчивого состояния ( $C_{max,ss}$ ) и минимальной концентрации в устойчивом состоянии ( $C_{tr,ss}$ ) с значениями, наблюдаемыми в исследованиях III фазы NMOSD, которые были связаны с почти максимальным RO на протяжении всего интервала дозирования. (см. фиг. 2). Диапазон прогнозируемых экспозиций у участников весом  $> 100$  кг, получающих 180 мг сатрализумаба, не превышает значительно максимальных экспозиций, достигнутых в исследованиях III фазы NMOSD, и, следовательно, остается в пределах существующего покрытия безопасного воздействия. Напротив, прогнозируемые экспозиции для режима 60 мг у участников  $< 40$  кг, как ожидается, будут достаточными для поддержания высокого целевого взаимодействия в течение интервала дозирования без ненужного передозирования.

25           При установлении начальных доз для этого исследования III фазы предполагалось, что фармакокинетика сатрализумаба у участников с энцефалитом NMDAR и LGI1 аналогична фармакокинетике сатрализумаба у пациентов с NMOSD. Однако авторы изобретения учитывают, что возможны различия в РК между популяциями, что подтверждается более высокими значениями клиренса (CL) у здоровых добровольцев по сравнению с популяцией NMOSD (совариативное значение: 95,8%; 95% CL: 67,5–124,1). Поэтому

предлагаемый дизайн исследования предусматривает промежуточный РК-анализ для подтверждения начальных доз или, если CL выше в популяции NMDAR/LGI1 (как наблюдается у здоровых добровольцев), для увеличения доз до заранее определенных уровней по рекомендации iDMC, при этом куратор действует вслепую, чтобы помочь сохранить целостность этого основного исследования. Более подробную информацию о предлагаемом промежуточном РК-анализе можно найти в разделе 7.4.1.

10 Моделирование с использованием существующей модели popPK использовали для определения альтернативных доз в случае, если первоначально предложенные дозы не достигают целевых экспозиций. Применение существующей модели RO в качестве основы для прогнозирования RO в этом промежуточном анализе считают целесообразным, учитывая, что цель та же (т.е. для NMOSD и энцефалитов NMDAR/LGI1), и ожидают схожее выражение цели для энцефалитов NMDAR и LGI1. В случае, если значения CL в этом исследовании отражают значения у здоровых добровольцев (выше, чем в популяции NMOSD), вариант адаптации дозы будет заключаться в увеличении дозы до предварительно определенного режима дозирования 120 мг (< 40 кг), 180 мг (от 40 до 100 кг) и 240 мг (> 100 кг). В любом случае выбранный режим дозирования будет связан с воздействием, которое не будет значительно превышать существующий уровень безопасности от воздействия.

20 Параметры РК у участников-подростков с NMOSD аналогичны таковым у взрослых участников, а прогнозируемые воздействия, возникающие в результате данного, подтверждаются существующим профилем безопасности, установленным в исследованиях III фазы у участников взрослых и подростков с NMOSD.

### 3.4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦА ИССЛЕДОВАНИЯ

30 Участника считают завершившим участие в исследовании, если он или она прошли все фазы исследования, включая последний визит/последнюю запланированную процедуру. Конец этого исследования определяют как дату последнего визита последнего участника исследования в двух группах или дату получения последней точки данных, необходимой для статистического анализа SFU, от последнего участника в двух группах, в зависимости от того, что наступит позже.

#### 4. ПРЕДПОЛАГАЛОСЬ, ЧТО ОКОНЧАНИЕ ЧАСТИ 1 ПРОИЗОЙДЕТ ЧЕРЕЗ 52 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ЗАПИСИ ПОСЛЕДНЕГО УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОПУЛЯЦИЯ

Участников с энцефалитом NMDAR и участников с энцефалитом LGI1  
5 включают в фазу глобального набора в настоящем исследовании. Ожидаемых  
одобрение отклонений протокола от критериев набора и зачисления, также  
известных как отказы от протокола или исключения, не допускается.

##### 4.1 КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Участники группы NMDAR AIE должны соответствовать критериям  
10 включения, изложенным в разделах 4.1.1 и 4.1.2. Участники группы LGI1 AIE  
должны соответствовать критериям включения, изложенным в разделах 4.1.1 и  
4.1.3.

##### 4.1.1 Критерии включения для всех участников

Участники имеют право быть включенными в исследование только в том  
15 случае, если соответствуют следующим критериям:

\* Могут предоставить подписанное информированное согласие, которое  
включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме  
информированного согласия и в этом протоколе

\* Обоснованное исключение опухоли или злокачественного заболевания до  
20 базового визита (рандомизация)

\* Начало симптомов AIE в течение 9 месяцев до рандомизации

\* Соответствие определению AIE «впервые начавшегося» или «неполного  
ответчика»

Участника дополнительно классифицируют как «нового пациента» или  
25 «неполного пациент», исходя из интервала между их первоначальным лечением  
первой линии и началом исследуемой терапии, а также полученными  
дополнительными методами лечения, как указано ниже:

- Новый пациент: определяют как участника с NMDAR или LGI1 AIE,  
который удовлетворяет следующим критериям:

30 о Имеет стабильный (в течение как минимум 24 часов) балл mRS 2 или  
более, измеренный на исходном уровне

о Получил свою первую острую терапию первой линии в течение 6 недель  
до рандомизации (исходный визит)

Острую терапию первой линии определяют как минимум в течение 3 дней введение IV метилпреднизолона в дозировке 500 мг или более в день (или эквивалентной пероральной дозы глюкокортикоидов) и/или как минимум в течение 3 дней терапию IVIG и/или PLEX, или любую их комбинацию.

5 Допустимы как OCS, так и повторные курсы острой терапии первой линии (после первоначального курса). Для участников с LGI AIE, получающих OCS, требуется доза преднизолона (или его эквивалента) 20 мг или более в день при рандомизации. После рандомизации следует следовать графику постепенного снижения дозы, описанному в разделе 3.1.2.

10 о Не получал ранее лечения ритуксимабом или любыми другими IST (например, циклофосфамидом, микофенолатом мофетилем, метотрексатом, циклоспорином, такролимусом, азатиоприном) или тоцилизумабом в случае AIE  
- Неполный ответчик: определяют как участник с NMDAR или LGI1 AIE, который удовлетворяет следующим критериям:

15 о Имеет стабильный (в течение не менее 24 часов) балл по шкале mRS 2 или более, измеренный на исходном уровне

о Получил свою первую острую терапию первой линии более чем за 6 недель до рандомизации (базовый визит). Острую терапию первой линии определяют как минимум в течение 3 дней внутривенного метилпреднизолона в дозировке 500 мг или более в день (или в эквивалентной дозировке пероральных глюкокортикоидов) и/или не менее 3 дней терапии IVIG и/или PLEX, или любой их комбинацией.

20 о Получил иммунотерапию после своего первого курса острой терапии первой линии. Должны быть соблюдены следующие критерии:

25 \* Для участников, получавших ритуксимаб, терапевтический курс, начатый не менее чем за 2 месяца до скрининга, последняя доза, введенная не менее чем за 4 недели до рандомизации, и отсутствие улучшения показателя mRS в течение 4 недель до рандомизации

30 \* Для участников, получавших другие IST (например, микофенолата мофетил, циклофосфамид [только IV] или азатиоприн), лечение в течение не менее 2 месяцев до скрининга, в дозе, которая была стабильной в течение не менее 4 недель до скрининга, и отсутствие улучшения показателя mRS в течение 4 недель до рандомизации

\* Для участников, получающих OCS, стабильная доза 20 мг или более преднизолона (или его эквивалента) в день и отсутствие увеличения дозы стероидов в течение 4 недель до скрининга, а также отсутствие улучшения показателя mRS в течение 4 недель до рандомизации

5 \* Для участников, которые получили повторные курсы (пульсы) острой терапии первой линии, лечение должно быть завершено как минимум за 2 недели до рандомизации (базовый визит)

#### 4.1.2 Дополнительные критерии включения в группу NMDAR AIE

10 В дополнение к критериям, изложенным в разделе 4.1.1, участники имеют право быть включенными в группу NMDAR AIE, если применяются следующие критерии:

\* Возраст 12 лет или старше на момент подписания формы информированного согласия

15 Для участников-подростков и участников, которые по другим причинам не могут дать согласие из-за тяжести своего заболевания, форма информированного согласия может быть подписана законным уполномоченным представителем, и получено согласие участника в соответствии с местными требованиями.

\* Подписанная форма согласия, когда это необходимо, в зависимости от возраста пациента, индивидуальных стандартов места и страны

20 \* Диагноз вероятного или определенного энцефалита NMDAR, как указано ниже:

Диагноз вероятного энцефалита NMDAR может быть поставлен при соблюдении следующих трех критериев:

25 1. Быстрое начало (менее 3 месяцев) по крайней мере четырех из шести следующих основных групп симптомов:

- Аномальное (психическое) поведение или когнитивная дисфункция
- Речевая дисфункция (навязчивая речь, вербальная редукция, мутизм)
- Судороги
- Двигательные расстройства, дискинезии или ригидность/аномальные позы
- 30 - Снижение уровня сознания
- Вегетативная дисфункция или центральная гиповентиляция

2. По крайней мере один из следующих результатов лабораторных исследований:

- Аномальная EEG (фокусная или диффузная медленная или дезорганизованная активность, эпилептическая активность или экстремальная дельта-щетка)

- CSF с плеоцитозом или олигоклональными полосами

5 3. Обоснованное исключение альтернативных причин и других четко определенных синдромов энцефалита (например, энцефалита ствола головного мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита центральной нервной системы [CNS], энцефалита Расмуссена)

10 Диагноз вероятного NMDAR-энцефалита также может быть поставлен при наличии трех из вышеуказанных групп симптомов в критерии 1, если они сопровождаются системной терапией.

Диагноз выпяченного NMDAR-энцефалита может быть поставлен при соблюдении трех из следующих критериев:

15 1. Наличие одной или более из шести основных групп симптомов, указанных в критерии 1 для вероятного NMDAR-энцефалита

2. Документированный анамнез или наличие при скрининге антител IgG к NMDAR (GluN1), обнаруженных в CSF методом клеточного анализа

20 3. Обоснованное исключение альтернативных причин и других четко определенных синдромов энцефалита (например, энцефалита ствола мозга Бикерстаффа, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалопатии Хашимото, первичного ангиита CNS, энцефалита Расмуссена)

#### 4.1.3 Дополнительные критерии включения в группу LGI1 AIE

25 В дополнение к критериям, изложенным в разделе 4.1.1, участники имеют право быть включенными в группу LGI1 AIE, если соответствуют следующим критериям:

\* Возраст 18 лет или старше на момент подписания формы информированного согласия

30 Для участников, которые иным образом не могут дать согласие из-за тяжести своего заболевания, форма информированного согласия может быть подписана законным уполномоченным представителем, и получено согласие участника в соответствии с местными требованиями.

\* Диагноз энцефалита LGI1



Диагноз энцефалита LGI1 может быть поставлен при наличии следующих критериев:

1. Документированный анамнез или наличие при скрининге антител IgG к LGI1 (в сыворотке или CSF) с использованием клеточного анализа

5 2. Подострое начало (прогрессирование менее 4 месяцев) дефицита рабочей памяти, судорог (включая фацио-брахио-дистонические судороги) или психиатрические симптомы, предполагающие вовлечение лимбической системы

10 При диагностике энцефалита LGI1 следует обоснованно исключить альтернативные причины и другие четко определенные синдромы энцефалита (например, энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа, острый рассеянный энцефаломиелит, энцефалопатию Хашимото, первичный ангиит ЦНС, энцефалит Расмуссена).

#### 4.2 КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

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

\* Любая нелеченая тератома или тимомы при базовом визите (рандомизация)

20 Тератома или тимомы, обнаруженная до или во время периода скрининга, допускается, если она считается излеченной после лечения (обычно хирургического удаления) за 1 неделю до базового визита

25 \* История карциномы или злокачественного новообразования, если только она не считается излеченной адекватным лечением без признаков рецидива в течение как минимум 5 лет до скрининга (за исключением базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы кожи или карциномы шейки матки *in situ*, которые были полностью удалены и вылечены)

\* Для пациентов с NMDAR AIE, история отсутствия антител к NMDAR в CSF с использованием клеточного анализа в течение 9 месяцев с момента появления симптомов

30 \* Исторически известная позитивность к внутриклеточному антигену с высокой корреляцией с раком (например, анти-Hu, анти-Ma2, анти-CRMP5, анти-Yo, анти-амфифизин, AMPA, mGluR5 и GABAB) или GAD-65

\* Исторически известная позитивность к любым нейрональным антителам клеточной поверхности, отличным от NMDAR и LGI1 (например, caspr2, IgLON5, DPPX, GABA<sub>A</sub> и нейрексин-3 альфа)

\* Подтвержденный паранеопластический энцефалит

\* Подтвержденное демиелинизирующее заболевание центральной или периферической нервной системы (например, рассеянный склероз, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия)

5 \* Альтернативные причины сопутствующих симптомов, включая инфекции CNS, септическую энцефалопатию, метаболическую энцефалопатию, эпилептические расстройства, митохондриальные заболевания, синдром Клейна-Левина, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, ревматологические расстройства, синдром Рейеса или врожденные нарушения метаболизма

10 \* История энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса, в предыдущие 24 недели

## 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ (ТЕРАПИЙ) И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

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

20 Исследуемыми лекарственными средствами (ИМР) для этого исследования являются сатрализумаб и плацебо. Фоновая терапия, терапия спасения и симптоматическое лечение не рассматривают как ИМР.

### 5.1 ПРИМЕНЯЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 5.1.1 Сатрализумаб и плацебо

25 Тестируемым продуктом в этом исследовании является сатрализумаб. В данном протоколе «исследуемый препарат» относится к сатрализумабу или плацебо (назначенному в дополнение к фоновой терапии). В части 1 исследуемый препарат вводят во время визита к пациенту на недели 0, 2 и затем Q4W. Участники получают сатрализумаб в зависимости от массы тела в дозе 60 мг (<40 кг), 120 мг (от 40 до 100 кг) или 180 мг (>100 кг).

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

#### 5.1.2 Фоновое лечение

Участники, классифицированные как неполные ответчики (см. раздел 4.1.1), могли получать или будут продолжать получать фоновое лечение в дополнение к исследуемому препарату во время части 1.

Ниже приведены примеры препаратов фонового лечения:

- 5 \* Азатиоприн
- \* Микофенолата мофетил
- \* IV циклофосфамид

Для симптоматических препаратов, разрешенных во время исследования, см. раздел 5.2.2.

10 Для участников, которые прекращают фоновое лечение до включения в исследование, при рандомизации должны быть выполнены требования к общему анализу крови и дифференциальному анализу крови (см. раздел 4.2).

## 5.2 СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

15 Сопутствующая терапия состоит из любых лекарств (например, рецептурных препаратов, безрецептурных препаратов, вакцин, травяных или гомеопатических средств и/или пищевых добавок), используемых участником в дополнение к предписанному протоколом лечению за 7 дней до начала исследуемого лечения до последнего визита SFU. Все такие лекарства должны быть зарегистрированы в eCRF сопутствующих лекарств вместе со следующей

20 информацией:

- \* Причина использования
- \* Даты приема, включая даты начала и окончания
- \* Информация о дозировке, включая дозу и частоту применения

25 Можно проконсультироваться с Медицинским Монитором, если есть какие-либо вопросы, связанные с сопутствующей или предшествующей терапией.

Парацетамол/ацетаминофен в дозах 2 г или менее в день разрешают использовать в любое время в ходе исследования и в период скрининга.

### 5.2.1 Неотложная терапия

30 Неотложную терапию определяют как начало или увеличение дозы препарата IST (подробности о разрешенных фоновых терапиях см. в разделе 5.1.2), ритуксимаба, OCS, использование повторной иммунотерапии первой линии (IVIg, IV метилпреднизолон или плазмаферез) или невыполнение постепенного снижения OCS в соответствии с протоколом.

Могут быть применены следующие процедуры спасения:

\* Плазменный обмен (PLEX)

Могут быть применены следующие препараты спасения:

\* IVIG

\* Ритуксимаб

5 \* IV циклофосфамид

\* Азатиоприн

\* Микофенолат мофетил

\* Кортикостероиды (ОКС или IV метилпреднизолон)

### 5.2.2 Симптоматическое лечение

10 Разрешено использование следующих лекарственных средств, обычно используемых для симптоматического лечения АИЕ (Abboud et al, 2021), как описано ниже:

\* АЕД (например, карбамазепин, лакозамид, леветирацетам)

15 \* Обезболивающие препараты (например, местные средства, противосудорожные препараты [например, прегабалин, габапентин, карбамазепин])

\* Антидепрессанты (например, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [например, дулоксетин])

20 \* Антипсихотические средства (например, кветиапин)

\* Стабилизаторы настроения (например, вальпроевая кислота)

\* Бета-блокаторы (например, пропранолол)

\* Альфа-2-блокаторы (например, клонидин)

\* Агонисты альфа-адренергические (например, мидодрин)

25 \* Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, пиридостигмин) для усиления симпатического влечения

\* Неопиоидные анальгетики (например, парацетамол или ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты)

\* Модафинил или мелатонин при расстройстве сна

30 \* Антимускариновые препараты, миорелаксанты, антидофаминергические препараты и агонисты дофамина при двигательных расстройствах

### 5.2.3 Другая разрешенная терапия

В целом исследователи могут управлять лечением участника (включая уже имеющиеся состояния) посредством использования поддерживающей терапии,

как показано клинически и в соответствии с местной стандартной практикой, за исключением запрещенных методов лечения и с учетом предупредительной терапии. Участники, испытывающие симптомы, связанные с инфузией, могут лечиться симптоматически парацетамолом/ацетаминофеном, ибупрофеном, 5 дифенгидраминам и/или антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов (например, фамотидином, циметидином) или эквивалентными препаратами в соответствии с местной стандартной практикой. Серьезные явления, связанные с инфузией, проявляющиеся одышкой, гипотензией, хрипами, бронхоспазмом, тахикардией, снижением сатурации кислорода или респираторным дистрессом, следует лечить 10 с помощью поддерживающей терапии в соответствии с клиническими показаниями (например, дополнительный кислород и бета-2-адренергические агонисты).

Премедикация антигистаминными препаратами, жаропонижающими препаратами и/или анальгетиками может быть по усмотрению исследователя.

15 Разрешается использование следующих сопутствующих терапий, как описано ниже:

\* Оральные контрацептивы (см. раздел 4.1)

\* Гормонозаместительная терапия

\* Фоновое лечение, перечисленное в разделе 5.1.2.

20 \* Лечение местными (например, глазными, назальными, ушными, кожными) кортикостероидами при побочных эффектах (т.е. показаниях, отличных от фоновой терапии AIE), при условии, что продолжительность лечения будет как можно короче

25 \* Немедикаментозные вмешательства (например, индивидуальная психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, физиотерапия и реабилитационная терапия)

## 6. ОЦЕНКИ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 6.1 ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

30 Участники будут проходить оценку эффективности во время скрининга и в последующие моменты времени. Оценки эффективности будут включать результаты, сообщаемые участниками (PRO), основанные на результатах (PerfO) и сообщаемые врачом (ClinRO) (см. раздел 6.2); и любые дополнительные оценки, которые фиксируют тяжесть заболевания (включая люмбальную

пункцию). Кроме того, EEG также будет анализироваться как исследовательский результат (см. раздел 6.3).

## 6.2 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инструменты оценки результатов, основанных на результатах (PerfO), и результатов, сообщаемых врачом (ClinRO), могут быть объединены для оценки пользы лечения сатрализумабом.

Инструменты для оценки клинических результатов перечислены в табл. 3.

Таблица 3. Оценка клинических результатов

Тип данных	Инструмент	Описание
PerfO	МОСА	6.2.2.3
	RAVLT	6.2.2.4
ClinRO	mRS	6.2.2.1
	CASE	6.2.2.2
	C-SSRS	6.2.2.5
Ежедневно	Дневник приступов	6.2.2.6

CASE = шкала клинической оценки энцефалита; ClinRO = оценка клинического результата, C-SSRS = Колумбийской шкала оценки серьезности суицидальных намерений; МОСА = монреальская когнитивная оценка; mRS = модифицированная шкала Rankin; PerfO = результат, основанный на производительности; RAVLT = тест слухоречевой памяти Rey.

### 6.2.1 Методы сбора данных для оценки клинических результатов

В клинике инструменты вводят до того, как участник получит какую-либо информацию о состоянии заболевания, до выполнения оценок, не относящихся к PRO (результатам, сообщаемым участником), и до начала проведения исследуемого лечения, если не указано иное.

Оценку по PerfO и ClinRO выполняют в клинике в указанное время в ходе исследования. Оценки по PerfO и ClinRO вводят до завершения физического осмотра, до любых оценок безопасности и до введения исследуемого лечения. Клиницисты обязаны заполнить официальную версию каждой шкалы ClinRO, предоставленной куратором. Инструменты не должны копироваться из протокола.

### 6.2.2 Описание инструментов оценки клинических результатов

#### 6.2.2.1 Модифицированная шкала Rankin (mRS)

Шкала mRS разработана для измерения глобальной инвалидности после инсульта, которая широко применялась для оценки первичных результатов в

рандомизированных контролируемых испытаниях по лечению острого инсульта (Rankin, 1957). 7-балльная шкала смещена в сторону двигательной функции и оценивает способность ходить как измерение функциональной независимости. Оценка mRS означает оценку, проведенную клиницистами, и состоит из шести градаций от 0 до 5, где 0 соответствует отсутствию симптомов, а 5 — тяжелой инвалидности. Более высокие баллы обозначают более тяжелую инвалидность. 7-балльная шкала смещена в сторону двигательной функции и оценивает способность ходить для измерения функциональной независимости. Шкала mRS предназначена для оценки клиницистом, и состоит из шести градаций от 0 до 5, где 0 соответствует отсутствию симптомов, а 5 соответствует тяжелой инвалидности. Более высокие баллы указывают на более тяжелую инвалидность. Отдельная категория (из 6) обычно добавляется для классификации пациентов, которые умирают до окна оценки. Пример шкалы приведен Banks J.L. et al, (Stroke. 2007;38:1091-1096). Обычно mRS используют для измерения неврологических исходов при АИЕ при отсутствии проверенной шкалы, специфичной для конкретного заболевания. Связанное с mRS структурное интервью занимают около 15 минут, такие интервью проводят в указанные временные точки.

#### 6.2.2.2 Шкала клинической оценки энцефалита (CASE)

CASE представляет собой новую шкалу для оценки тяжести у пациентов с различными синдромами АИЕ, состоящую из девяти пунктов (судороги, дисфункция памяти, психиатрические симптомы, сознание, проблемы с речью, дискинезия/дистония, неустойчивость походки и атаксия, дисфункция ствола мозга и слабость). Каждому пункту присваивается значение до трех баллов, причем более высокие баллы соответствуют большей тяжести симптомов. Общий балл варьируется от 0 до 27. Шкала CASE разработана для применения в клинической практике и может помочь преодолеть ограничения текущих шкал результатов для АИЕ в контексте клинических испытаний в будущем (Lim et al, 2019). Пример шкалы представлен Lim J.A. et al, (*Ann Neurol.* 2019 Mar;85(3):352-358). Заполнение CASE занимает около 10 минут и проводится в указанные временные точки.

#### 6.2.2.3 Монреальская когнитивная оценка (МОСА)

МОСА состоит из 30 пунктов оценки глобальной когнитивной функции и разработана для раннего выявления предполагаемых когнитивных недостаточностей. Она охватывает следующие когнитивные области:

\* Ориентация: знание дня, даты и вашего текущего местоположения

5 \* Кратковременная память: способность слышать слово и повторять его через короткое время

\* Фокусировка и пространственное восприятие: последовательное соединение пронумерованных точек и рисование трехмерных фигур

10 \* Язык: способность говорить и понимать целые предложения и запоминать названия известных животных или предметов

\* Концентрация: повторение простых последовательностей вперед и назад

\* Зрительно-пространственное: выполнение теста рисования часов (например, для оценки признаков деменции)

15 МОСА занимает всего несколько минут и доступна в трех версиях для снижения возможных эффектов обучения, если его проводить каждые 3 месяца или реже. Баллы МОСА находятся в диапазоне от 0 до 30. Более высокие баллы указывают на лучшую когнитивную функцию. Балл 26 или выше интерпретируется как нормальное когнитивное функционирование (см. <https://www.mocatest.org/>). МОСА проводят в указанные временные точки.

#### 20 6.2.2.4 Тест слухового и вербального обучения Rey (RAVLT)

RAVLT представляет собой нейропсихологический тест, использующий язык для оценки объема непосредственной памяти, нового обучения, восприимчивости к помехам и памяти узнавания. Количество слов, вспоминаемых в каждом испытании, является мерой производительности.

25 После пяти повторений свободного припоминания, второй список «интерференции» (список В) предъявляют таким же образом, и участнику предлагают вспомнить как можно больше слов из списка В. После интерференционного испытания с помехами участнику немедленно предлагают вспомнить слова из списка А, которые он слышал пять раз ранее. После 30-минутной задержки участнику предлагают снова вспомнить слова из списка А. 30 После этого задания «отсроченного припоминания» предъявляют список из 50 слов, содержащий все слова из списков А и В, а также 20 фонемически и/или семантически похожих слов. Это испытание напрямую проверяет память узнавания, в отличие от свободного припоминания. Многочисленные процессы



памяти, оцениваемые по RAVLT, предоставляют богатые данные относительно способностей памяти (Peaker and Stewart, 1989; Spreen and Strauss, 1991). Более высокие баллы указывают на лучшие способности памяти. RAVLT занимает около 35 минут и его проводят в определенные временные точки.

#### 5 6.2.2.5 Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS)

C-SSRS представляет собой инструмент врача, который используют для оценки суицидальности пациента в течение жизни и отслеживания суицидальных событий на протяжении всего лечения. Шкала применяют в 10 указанные временные точки для быстрого припоминания суицидальных мыслей, включая интенсивность мыслей, поведение и попытки с фактической и потенциальной летальностью. «C-SSRS на исходном уровне» собирают на исходном уровне, а «C-SSRS с последнего визита» собирают при последующих визитах. Заполнение C-SSRS занимает 5–10 минут. Примеры форм C-SSRS 15 доступны онлайн по адресу: <https://cssrs.columbia.edu/>.

#### 6.2.2.6 Дневник приступов

Дневник приступов предоставлен для заполнения участником или лицом, осуществляющим уход. Получают инструкции о том, как собирать данные о 20 типе, частоте и продолжительности приступов.

### 20 6.3 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 6.3.1 Электроэнцефалография

EEG будут проводиться у участников в определенные временные точки.

Подробная информация об оценке EEG и обработке данных будет описана в 25 отдельном руководстве по записи и обработке EEG.

### 25 7. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ

В этом исследовании сатрализумаб сравнивают с соответствующим плацебо, вводимым в течение 52 недель, у участников с энцефалитами NMDAR и LGI1, согласно критериям приемлемости исследования. Группы NMDAR AIE и LGI1 AIE рассматривают как отдельные популяции и анализируют отдельно. 30 Каждая группа имеет независимый контроль ошибок I типа на уровне значимости 5%. Если специально не указано иное, статистические оценки одинаковы для групп NMDAR AIE и LGI1 AIE. Участники, получающие фоновую терапию, должны будут следовать правилам по протоколу для части 1, как описано в разделе 5.1.2.

## 7.1 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ

Целью данного исследования является демонстрация превосходства сатрализумаба над плацебо. Первичный и вторичный анализы эффективности сравнивают сатрализумаб с плацебо в каждой из следующих групп:

5 \* Группа NMDAR AIE: взрослые и подростки с определенным или вероятным энцефалитом NMDAR

\* Группа LGI1 AIE: взрослые с LGI1 энцефалитом

10 В первичном анализе эффективности сравнивают сатрализумаб с плацебо на 24-й неделе. Следующие нулевые и альтернативные гипотезы проверяют при двустороннем уровне значимости 5% в каждой из групп NMDAR и LGI1 AIE:

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

15 для которых  $P_{\text{сатрализумаб}}$  и  $P_{\text{плацебо}}$  относятся к доле участников с улучшением по крайней мере на 1 балл по сравнению с исходным уровнем по шкале mRS и отсутствием применения неотложной терапии на 24-й неделе в группах сатрализумаба и плацебо, соответственно.

Нулевые и альтернативные гипотезы аналогичной формы проверяют для всех вторичных анализов эффективности. Следует отметить, что все проверки гипотез являются двусторонними, если не указано иное.

## 7.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

20 В группе NMDAR AIE примерно 102 участника с энцефалитом NMDAR случайным образом распределяют для исследования лечения таким образом, что примерно 92 поддающихся оценке участника завершат исследование в этой группе. В группе LGI1 AIE примерно 50 участников с энцефалитом LGI1 будут случайным образом распределены для исследования лечения таким образом, что 25 примерно 45 поддающихся оценке участников завершат исследование в этой группе.

Для каждой группы участников рандомизируют в соотношении 1:1 для каждой группы лечения (сатрализумаб или плацебо). Рандомизацию стратифицируют по следующим критериям:

30 \* Популяция пациентов: новые заболевшие против неполностью отвечающих на лечение (как описано в разделе 4.1.1)

\* Регион

Предполагаемый размер выборки, необходимый для демонстрации эффективности в соответствии с mRS, рассчитывают отдельно для групп NMDAR AIE и LGI1 AIE.

[0145]

5 На основании этих предположений и с использованием двустороннего уровня значимости 5% размер выборки для достижения 80% мощности в каждой группе оценен в 102 участника (51 на группу) в группе NMDAR AIE и в 50 участников (25 на группу) в группе LGI1 AIE.

### 7.3 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

10 План статистического анализа (SAP) завершают до раскрытия исследования и закрытия базы данных, он включает более техническое и подробное описание статистического анализа, представленного в этом разделе. Этот раздел представляет собой итог запланированного статистического анализа наиболее важных конечных точек, включая первичные и ключевые вторичные конечные  
15 точки.

#### 7.3.1 Первичная конечная точка

##### 7.3.1.1 Первичная оценка эффективности и оценщик

Первичная цель эффективности заключается в оценке эффективности сатрализумаба по сравнению с плацебо в отношении степени инвалидности и  
20 клинической тяжести у участников с энцефалитами NMDAR и LGI1. Первичное сравнение, представляющее интерес, заключается в разнице между группами плацебо и сатрализумаба в доле участников с улучшением по сравнению с исходным уровнем по mRS не менее чем на 1 балл и без использования неотложной терапии на 24-й неделе. Первичную оценку эффективности  
25 оценивают отдельно в группах NMDAR и LGI1 AIE.

Если участник отказывается от лечения, причина отказа будет классифицироваться как связанная с исследуемым препаратом или состоянием (SDCR – study drug or condition related) или не связанная с исследуемым препаратом или состоянием (NSDCR – not study drug or condition related). Более  
30 подробную информацию об этой классификации представляют в SAP. Первичное сравнение включает участников, как SDCR, так и NSDCR, при этом предполагают, что участники, выбывшие по причинам NSDCR, продолжили бы получать рандомизированное лечение, если бы они остались в исследовании.

Прерывание основного сравнительного лечения (например, из-за инфекции) или изменение фоновой терапии не считается спасением.

5 Элементы первичной оценки, оценивающие долю участников с улучшением на 1 балл или более по сравнению с исходным уровнем по mRS и не  
использовавших неотложную терапию к 24-й неделе, независимо от отказа от  
исследуемого лечения по причине SDCR, прерывания лечения или изменения  
фоновой терапии, не считающегося отказом, и предполагающие, что участники с  
отказом от NSDCR продолжили бы получать свое рандомизированное лечение,  
определены в табл. 4. Подход к первичному анализу и определение размера  
10 выборки согласуются с первичной оценкой.

Таблица 4. Атрибуты первичной оценки

Популяция	Участники с энцефалитами NMDAR или LGI1, описанными в разделе 4.1
Вариант конечной точки	$A \geq 1$ точка улучшения относительно исходного уровня mRS без применения неотложной терапии к 24 неделе
Лечение	Сатрализумаб против соответствующего плацебо, введенный на протяжении 52 недель, в комбинации с фоновой терапией
Интеркуррентные заболевания	
Отказ от SDCR в исследовании лечения	Курс лечения <sup>a</sup>
Отказ от NSDCR в исследовании лечения	Гипотетический <sup>b</sup>
Применение неотложной терапии	Смесь (включенная в определение переменной)
Интеркуррентное лечение (например, из-за инфекции)	Курс лечения <sup>a</sup>
Изменение в сопутствующей терапии, не оцениваемой как неотложная	Курс лечения <sup>a</sup>
Суммарная оценка	Отношение рисков к 24 неделе
Метод оценки	Гипотезу проверяют с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного факторами рандомизированной стратификации. Оценка эффекта лечения (коэффициент шансов) представляют с соответствующим 95% CI, рассчитанным с использованием нормальной аппроксимации Вальда.

LG11 = инактивированная обогащенная лейцином глиома 1; mRS = модифицированная шкала Rankin; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; NSDCR = нет связи с исследуемым препаратом или состоянием; SDCR = связь с исследуемым препаратом или состоянием.

5       <sup>a</sup>Курс лечения: значение переменной используют независимо от того, происходит ли интеркуррентное событие.

<sup>b</sup>Гипотетический: предполагается сценарий, в котором интеркуррентное событие не произойдет.

10       <sup>c</sup>Композитный: включение интеркуррентных событий в определение конечной точки.

      Дополнительные оценки, включающие различные подходы к обработке интеркуррентных событий, подробно описаны в SAP и включают использование подхода к политике лечения для интеркуррентного события, заключающегося в приеме неотложной терапии.

#### 15       7.3.1.2 Обработка отсутствующих данных

      При отсутствии данных вводятся продольные данные по mRS, а затем применяют определение респондента (улучшение mRS не менее чем на 1 балл). Для отмен NSDCR данные цензурируют во время отмены лечения. Любые данные, собранные после отмены NSDCR, проигнорированы. Отсутствующие  
20       данные (включая использование неотложной терапии) после отмены, которую определяют как NSDCR, будут введены с использованием многократного заполнения с допущением, что они «отсутствуют случайным образом». Отсутствующие данные после отмены, которая определена как SDCR, вводят с использованием многократного заполнения с допущением на «копия ссылки».  
25       Использование неотложной терапии водится на основе группы плацебо. Этот подход используют только в том случае, если данные наблюдения после отмены лечения недоступны. Если наблюдаемые данные доступны, они будут по-прежнему включены в анализ. Данные после прерывания лечения (например, из-за инфекции) и изменения фоновой терапии, не считающейся неотложной,  
30       включают в анализ. Надежность метода первичной оценки исследуют с помощью ряда оценщиков чувствительности на основе различных предположений, лежащих в основе стратегии многократного заполнения и классификации интеркуррентных событий отмены лечения, таких как SDCR или NSDCR. Дополнительную информацию представляют в SAP.

### 7.3.2 Вторичные конечные точки

Первая конечная точка, которая будет протестирована в обеих когортах, будет первичной конечной точкой. Впоследствии анализ вторичных конечных точек следует иерархии, специфичной для группы. Порядок вторичных конечных точек, представленный ниже, необязательно отражает иерархию для каждой группы.

Следующие вторичные конечные точки эффективности анализируют с использованием оценки времени до события и оценщика:

\* Время до улучшения оценки по mRS составляет как минимум 1 балл от исходного уровня без использования неотложной терапии

\* Время до неотложной терапии

\* Время до избавления от приступов (освобождение от приступов определяют как прекращение приступов в течение как минимум 6 последовательных недель) или прекращение эпилептического статуса без использования неотложной терапии

Следующая вторичная конечная точка эффективности будет проанализирована с использованием оценки среднего изменения:

\* Изменение оценки CASE по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе

Следующие вторичные конечные точки эффективности проанализированы с использованием оценки среднего значения и оценщика:

\* общая оценка МОСА к 24-й неделе

\* оценка RAVLT к 24-й неделе (группа LGI1 AIE)

Следующие вторичные конечные точки эффективности будут проанализированы с использованием категориальной оценки и оценщика:

\* оценка по mRS к 24-й неделе (измеренная по 7-балльной шкале; группа NMDAR AIE)

Дополнительные оценки для каждой конечной точки подробно описывают в SAP.

#### 7.3.2.1 Оценка времени до события и оценщик

Элементы оценки времени до события определены в табл. 5 с использованием конечной точки времени до неотложной терапии в качестве примера. Представляет интерес сравнение разницы между группами плацебо и сатрализумаба по времени до неотложной терапии, независимо от прекращения SDCR в исследуемом лечении, перерыва в периоде лечения или изменения

фоновой терапии, не считающейся неотложной, и предполагая, что участники с прекращением NSDCR продолжили бы получать свое рандомизированное лечение.

Таблица 5. Атрибуты оценки времени события

Популяция	Участники с энцефалитами NMDAR или LGI1, описанными в разделе 4.1
Вариант конечной точки	Время до неотложной терапии
Лечение	Сатрализумаб против соответствующего плацебо, введенный на протяжении 52 недель, в комбинации с фоновой терапией
Интеркуррентные заболевания	
Отказ от SDCR в исследовании лечения	Курс лечения <sup>a</sup>
Отказ от NSDCR в исследовании лечения	Гипотетический <sup>b</sup>
Смерть	Смесь <sup>c</sup> (хотя это явно не указано, рассматривают как событие)
Прерывание лечения (например, из-за инфекции)	Лечебная тактика
Изменение в сопутствующей терапии, не оцениваемой как неотложная	Курс лечения <sup>a</sup>
Суммарная оценка	Отношение рисков
Метод оценки	Для учета конкурирующего события смерти до наблюдения за неотложной терапией, оценки вероятности будут основаны на кумулятивной функции заболеваемости. Оценка будет сделана с использованием непараметрической оценки Аалена-Йохансена. Для сравнения групп лечения относительный риск будет рассчитан на основе этих предполагаемых вероятностей. Чтобы оценить влияние лечения на предполагаемые вероятности за весь период времени, сравнивают риски субраспределения, соответствующие функциям кумулятивной заболеваемости, с использованием теста Грея. Аналогичные методы реализуют для всех конечных временных точек до события, хотя конкурирующие события могут отличаться. Участники, которые отказываются от лечения в рамках исследования по причинам NSDCR, будут подвергнуты цензуре на дату отказа от лечения. Отсутствующие данные после отказа, которые определяются как подлежащие введению, как описано для первичной конечной точки (раздел 7.3.1.2).

LG11 = инактивированная обогащенная лейцином глиома 1; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; NSDCR = нет связи с исследуемым препаратом или состоянием; SDCR = связь с исследуемым препаратом или состоянием.

5           <sup>a</sup>Курс лечения: значение переменной используют независимо от того, происходит ли интеркуррентное событие.

<sup>b</sup>Гипотетический: предполагается сценарий, в котором интеркуррентное событие может не произойти.

10           <sup>c</sup>Композитный: включение интеркуррентных событий в определение конечной точки.

### 7.3.2.2 Оценка среднего изменения и оценщик

Элементы оценки среднего изменения определены в табл. 6.

Представляющее интерес сравнение заключается в различии между группами плацебо и сатрализумаба по изменению балла по шкале CASE по сравнению с  
15 исходным уровнем к 24-й неделе, независимо от отказа от исследуемого лечения по причине SDCR, прерывания лечения или изменения фоновой терапии, не считающейся неотложной, при условии, что неотложная терапия не была доступна, и при условии, что участники с отказами по причине NSDCR продолжили бы получать свое рандомизированное лечение.



Таблица 6. Атрибуты оценки среднего изменения

Популяция	Участники с энцефалитами NMDAR или LGI1, описанными в разделе 4.1
Переменная или конечная точка	Оценка CASE
Лечение	Сатрализумаб против соответствующего плацебо, введенный на протяжении 52 недель, в комбинации с фоновой терапией
Интеркуррентные заболевания	
Отказ от SDCR в исследовании лечения	Курс лечения <sup>a</sup>
Отказ от NSDCR в исследовании лечения	Гипотетический <sup>b</sup>
Смерть	Предполагают худший исход
Применение неотложной терапии	Гипотетическое <sup>b</sup>
Прерывание лечения (например, из-за инфекции)	Курс лечения <sup>a</sup>
Изменение в сопутствующей терапии, не оцениваемой как неотложная	Курс лечения <sup>a</sup>
Суммарная оценка	Различие в среднем изменении относительной исходного уровня к 24-й неделе по оценке CASE
Метод оценки	Оценку лечения рассчитывают с использованием анализа MMRM с поправкой на факторы рандомизации, стратификации и исходную оценку. Недостающие данные после изъятия NSDCR и SDCR учитывают как описано для первичной конечной точки (раздел 7.3.1.2). Для интеркуррентного события по приему неотложной терапии цензурируют любые данные, собранные после начала неотложной терапии. Данные после этого интеркуррентного события вводят на основе референтной информации с предположением «копировать ссылку».

5 CASE = шкала клинической оценки энцефалита; LGI1 = инактивированная обогатщенная лейцином глиома 1; MMRM = смешанная модель повторяемых измерений; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; NSDCR = нет связи с исследуемым препаратом или состоянием; SDCR = связь с исследуемым препаратом или состоянием.

<sup>a</sup>Курс лечения

Значение переменной используют независимо от того, происходит ли интеркуррентное событие.

<sup>b</sup>Гипотетический: предполагается сценарий, в котором интеркуррентное событие не произойдет.

5 7.3.2.3 Оценка среднего балла и оценщик

Элементы оценки среднего балла определены в табл. 7 с использованием конечной точки общего балла МОСА в качестве примера.

10 Представляющее интерес сравнение заключается в различии между группами плацебо и сатрализумаба по изменению балла по шкале CASE по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе, независимо от отказа от исследуемого лечения по причине SDCR, прерывания лечения или изменения фоновой терапии, не считающейся неотложной, при условии, что неотложная терапия не была доступна, и при условии, что участники с отказами по причине NSDCR продолжили бы получать свое рандомизированное лечение.

15 Таблица 7. Атрибуты средней балльной оценки

Популяция	Участники с энцефалитами NMDAR или LGI1, описанными в разделе 4.1
Переменная или конечная точка	Общая оценка МОСА
Лечение	Сатрализумаб против соответствующего плацебо, введенный на протяжении 52 недель, в комбинации с фоновой терапией
Интеркуррентные заболевания	
Отказ от SDCR в исследовании лечения	Курс лечения <sup>a</sup>
Отказ от NSDCR в исследовании лечения	Гипотетический <sup>b</sup>
Смерть	Предполагают худший исход
Применение неотложной терапии	Гипотетическое <sup>b</sup>
Прерывание лечения (например, из-за инфекции)	Курс лечения <sup>a</sup>
Изменение в фоновой терапии, не оцениваемой как неотложная	Курс лечения <sup>a</sup>
Суммарная оценка	Различие в средней общей оценке МОСА к 24-й неделе
Метод оценки	Оценку лечения рассчитывают с использованием анализа MMRM с поправкой на факторы рандомизации, стратификации и исходную оценку.

	Недостающие данные после изъятия NSDCR и SDCR учитывают как описано для первичной конечной точки (раздел 7.3.1.2). Для интеркуррентного события по приему неотложной терапии цензуруют любые данные, собранные после начала неотложной терапии. Данные после этого интеркуррентного события вводят на основе референтной информации с предположением «копировать ссылку».
--	---

5 LGI1 = инактивированная обогащенная лейцином глиома 1; MOCA = монреальская когнитивная оценка; MMRM = смешанная модель повторяемых измерений; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; NSDCR = нет связи с исследуемым препаратом или состоянием; SDCR = связь с исследуемым препаратом или состоянием.

<sup>a</sup>Курс лечения: Значение переменной используют независимо от того, происходит ли интеркуррентное событие.

10 <sup>b</sup>Гипотетический: предполагается сценарий, в котором интеркуррентное событие не произойдет.

#### 7.3.2.4 Категориальная оценка баллов и оценщик

15 Элементы категориальной оценки баллов определены в табл. 8. Представляющее интерес сравнение заключается в различии между группами плацебо и сатрализумаба по шкале mRS к 24-й неделе, независимо от отказа от исследуемого лечения по причине SDCR, прерывания лечения или изменения фоновой терапии, не считающейся неотложной, при условии, что неотложная терапия не была доступна, и при условии, что участники с отказами по причине NSDCR продолжили бы получать свое рандомизированное лечение.

Таблица 8. Атрибуты категориальной балльной оценки

Популяция	Участники с энцефалитами NMDAR или LGI1, описанными в разделе 4.1
Переменная или конечная точка	Общая оценка mRS
Лечение	Сатрализумаб против соответствующего плацебо, введенный на протяжении 52 недель, в комбинации с фоновой терапией
Интеркуррентные заболевания	
Отказ от SDCR в исследовании лечения	Курс лечения <sup>a</sup>
Отказ от NSDCR в исследовании лечения	Гипотетический <sup>b</sup>

Применение неотложной терапии	Гипотетическое <sup>b</sup>
Прерывание лечения (например, из-за инфекции)	Курс лечения <sup>a</sup>
Изменение в фоновой терапии, не оцениваемой как неотложная	Курс лечения <sup>a</sup>
Суммарная оценка	Общее отношение шансов на 24 неделе
Метод оценки	Недостающие данные после изъятия NSDCR и SDCR учитывают как описано для первичной конечной точки (раздел 7.3.1.2). Для интеркуррентного события по приему неотложной терапии цензурируют любые данные, собранные после начала неотложной терапии. Данные после этого интеркуррентного события приписывают на основе референтной информации с предположением «копировать ссылку».

5 LGI1 = инактивированная обогащенная лейцином глиома 1; mRS = модифицированная шкала Rankin; NMDAR = рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты; NSDCR = нет связи с исследуемым препаратом или состоянием; SDCR = связь с исследуемым препаратом или состоянием.

<sup>a</sup>Курс лечения: Значение переменной используют независимо от того, происходит ли интеркуррентное событие.

<sup>b</sup>Гипотетический: предполагают сценарий, в котором интеркуррентное событие не произойдет.

#### 10 7.3.2.5 Анализ безопасности

Безопасность оценивают на основе обобщения данных о воздействии исследуемого лечения, нежелательных явлений, изменений в результатах лабораторных анализов, а также изменений основных показателей жизнедеятельности, веса, роста (только для лиц < 18 лет) и ECG.

15 Экспозицию исследуемого лечения (например, продолжительность лечения, общая полученная доза и модификации дозы) обобщают с помощью описательной статистики.

20 Все дословные термины нежелательных явлений сопоставлены с терминами тезауруса Медицинского словаря для регуляторной деятельности, а тяжесть нежелательных явлений оценена в соответствии с Общими критериями терминологии нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI) v5.0. Все нежелательные явления, серьезные нежелательные явления,

нежелательные явления, приводящие к смерти, нежелательные явления особого интереса и нежелательные явления, приводящие к прекращению исследуемого лечения, которые происходят во время или после первой дозы исследуемого лечения (т.е. нежелательные явления, возникающие во время лечения),  
5 обобщены по сопоставленному термину, соответствующему уровню тезауруса и степени тяжести. Для событий различной степени тяжести в резюме используют самую высокую степень. Обобщают случаи смерти и причины смерти.

Соответствующие лабораторные данные, данные о жизненно важных показателях (частота пульса, частота дыхания, артериальное давление,  
10 пульсоксиметрия и температура) и данные ECG отображают по времени с указанием степеней, где это требуется. Кроме того, таблицу измененных выбранных лабораторных тестов используют для обобщения исходной и максимальной степени тяжести после исходной. Изменения в жизненно важных показателях, весе, росте (только < 18 лет) и ECG суммируют.

15 7.3.3 Исследовательские конечные точки

Анализ подгрупп проводят для следующих групп населения:

\* Участники-подростки с энцефалитом NMDAR

\* Участники с вероятным энцефалитом NMDAR

20 Более подробную информацию об определении и анализу конечных точек исследования приводят в SAP.

#### 7.3.4 Другие анализы

##### 7.3.4.1 Фармакокинетический анализ

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

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

##### 7.3.4.2 Анализы иммуногенности

Популяция для анализа иммуногенности состоит из всех участников, имеющих хотя бы одну оценку ADA. Участников группируют в соответствии с

полученным лечением или, если до прекращения исследования лечение не проводят, в соответствии с назначенным лечением.

Числа и пропорции ADA-положительных участников и ADA-отрицательных участников на исходном уровне (исходная распространенность) и после приема препарата (после исходного уровня заболеваемость) суммируют по группам лечения. При определении заболеваемости после исходного уровня участников считают ADA-положительными, если у них наблюдают ответ ADA, вызванный лечением, или ответ ADA, усиленный лечением. Участники, которые являются ADA-отрицательными или у которых отсутствуют данные на исходном уровне, но у которых развивается ответ ADA после воздействия исследуемого препарата, имеют ответ ADA, вызванный лечением. Участники, которые являются ADA-положительными на исходном уровне и титр одного или нескольких образцов после исходного уровня как минимум в 4 раза (0,60 единицы титрования) превышает титр исходного образца, имеют усиленный в результате лечения ответ ADA. Участников считают ADA-отрицательными, если они ADA-отрицательны или у них отсутствуют данные на исходном уровне и все образцы после исходного уровня отрицательны, или если они ADA-положительны на исходном уровне, но у них нет образцов с титром после исходного уровня, что по меньшей мере в 4 раза (0,60 единицы титрования) превышает титр исходного образца (лечение не влияет).

Процент участников с положительными или отрицательными результатами ADA по сатрализумабу сводят в таблицу. PK, PD, параметры эффективности и безопасность суммируют по статусу антител к сатрализумабу (т.е. ADA сатрализумаба).

#### 7.3.4.3 Фармакодинамические анализы

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

### 7.4 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ

#### 7.4.1 Планируемый промежуточный фармакокинетический анализ

Промежуточный фармакокинетический анализ проводят на 8-й неделе лечения с целью подтверждения, что достигнутые экспозиции (и прогнозируемая RO) находятся в пределах ожидаемого целевого диапазона. Если достигнутое воздействие (и прогнозируемая RO) не находятся в ожидаемом целевом диапазоне, дозы могут быть адаптированы до 120 мг, 180 мг и 240 мг для

участников с массой тела  $\leq 40$  кг, от 40 до 100 кг (включительно) и более 100 кг, соответственно. Выбранный режим дозирования связывают с воздействиями, которые существенно не превышают существующий уровень безопасности.

5 Независимый комитет по мониторингу данных (iDMC) дает рекомендацию о том, можно ли (i) продолжить исследование с начальной дозой, или (ii) можно ли дозу можно адаптировать к заранее указанным более высоким дозам.

#### 7.4.2 Необязательный промежуточный анализ

10 Чтобы адаптироваться к информации, которая может появиться в ходе данного исследования, куратор может решить провести один промежуточный целесообразный анализ. Ниже приведены спецификации, обеспечивающие соответствие исследования самым высоким стандартам честности при выполнении дополнительного промежуточного анализа.

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

20 Решение о проведении факультативного промежуточного анализа, а также обоснование, сроки и статистические данные для анализа документируют в SAP. Устав iDMC обновляют для документирования потенциальных рекомендаций, которые iDMC может дать куратору в результате анализа (продолжать исследование без изменения, остановить исследование из-за целесообразности), и Устав iDMC также будет доступен соответствующим органам здравоохранения.

25 Если в результате промежуточного анализа существует вероятность того, что исследование будет остановлено из-за бесполезности, порог для заключения о бесполезности может включать оценку прогностической вероятности того, что указанная конечная точка достигнет статистической значимости. Критерии для рекомендации о прекращении исследования из-за бесперспективности могут быть внесены в Устав iDMC и задокументированы в SAP.

#### 30 Промышленная применимость

В настоящем изобретении предусматривают средство для лечения аутоиммунного энцефалита, такого как NMDAR или LGI1 энцефалит, а также для снижения риска рецидива указанного энцефалита, включающее антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент. В настоящем

изобретении предусматривают лекарственное средство или фармацевтическую композицию для лечения или снижения риска рецидива указанного энцефалита, включающее антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент. Настоящее изобретение далее обеспечивает способ лечения или

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

#### Литература

Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al Autoimmune encephalitis: proposed

10 recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021. doi: 10.1136/jnnp-2020-325302.

Archarya JN, Hani A, Thirumala P et al Guideline 3: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *Am Clin Neurophysiol Soc* 2016:1-16.

Armangue T, Spatola M, Vlaga A, et al Frequency, symptoms, risk factors, and

15 outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17:760-72.

Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38:1091-6.

20 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 561-71.

Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012 May;135(Pt 5):1622-38.

Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.

25 Cadena R, Shoykhet M, Ratcliff J. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2017;27(Suppl 1):82-8.

Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, et al An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurology* 2019;11:1045-1057.

30 Ding Y-W, Pan S-Y, Xie W, et al Elevated soluble fas and fasL in cerebrospinal fluid and serum of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front Neurol* 2018 9:904.

Dubey D, Pittock S, Kelly C, et al Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166-77.



Dubey D, Sawhney A, Greenberg B, et al The spectrum of autoimmune encephalopathies. *J Neuroimmunol* 2015;15:93-7.

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

5 Food and Drug Administration. Guidance for industry, "Enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products" [March 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>.

10 Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, et al The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994a;21:9-14.

Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, et al Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis* 1994b;18(Supplement\_1):S79-83.

15 Gadoth A, Pittock S, Dubey D, et al Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol*. 2017;82:79-92.

Gadoth A, Zekeridou A, Klein CJ, et al Elevated LGI1-IgG CSF index predicts worse neurological outcome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:646-50.

20 Graus G, Titulaer M, Benseler S, et al A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.

Gruter T, Ott A, Meyer W, et al Effects of IVIg treatment on autoantibody testing in neurological patients: marked reduction in sensitivity by reliable specificity. *J Neurology* 2020; 267(1).

25 Hang HL, Zhang JH, Chen DW, et al P. Clinical characteristics of cognitive impairment and 1-year outcome in patients with anti-LGI1 antibody encephalitis. *Front Neurol* 2020;11:852.

Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging* 2013;8:201-11.

30 Helmstaedter C, Hansen N, Leelaarporn P, et al Specific B- and T-cell populations are associated with cognition in patients with epilepsy and antibody positive and negative suspected limbic encephalitis. *J Neurol* 2021;268:455-66.

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

Ho ACC, Mohammad SS, Pillai SC, et al High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:1256-60.

5 Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30:5866-75.

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

10 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.

Jun J-S, Lee S-T, Kim R, et al Tocilizumab treatment for early treatment refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2018;84:940-5.

Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N et al Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol* 2018 Mar;265:586-96.

15 Kirmani B, Barr D, Robinson DM, et al Management of autoimmune status epilepticus. *Front Neurol* 2018;9:259.

Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80:409-16.

20 Krogias C, Hoepner R, Muller A, et al Successful treatment of anti-Caspr2 syndrome by interleukin 6 receptor blockade through tocilizumab. *JAMA Neurol* 2013;70: 1056-9.

Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016a; 86:1683-91.

25 Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016b;13:824-32.

Lee WJ, Lee ST, Shin YW, et al Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis. *Neurotherapeutics* 2020; doi.org/10.1007/s13311-020-00921-7.

30 Leypoldt F, Hoftberger R, Titulaer MJ, et al Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol.* 2015;72:180-6.

Leypoldt F, Wandinger K-P, Bien C, et al Autoimmune encephalitis. *Eur Neurol Rev* 2013;8:31-7.

Lim JA, Lee ST, Moon J. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol* 2019;85:352-8.

Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;7:589-93.

Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 2012;135:1606-21.

Moscato EH, Peng X, Jain A, et al Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;76:108-19.

Nishida H, Kohyama K, Kumada S, et al Evaluation of the diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children. *Neurology* 2021;96:e2070-e2077.

Ohkawa T, Fukata Y, Miwako Y, et al Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013;33:18161-74.

Peaker A, Stewart LE. Rey's Auditory-Verbal Learning Test-a review. *Dev Clin Exper Neuropsychology* 1989:219-36.

Petit-Pedrol M, Sell J, Planaguma J, et al LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain* 2018;141:3144-59.

Randell R, Adams A, Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: a series of pediatric cases. *Ped Neurology* 2018;86:66-8.

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. *Prognosis. Scott Med J* 1957;2:200-15.

Rosch RE, Wright S, Cooray G, et al NMDA-receptor antibodies alter cortical microcircuit dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E9916-25.

Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, et al Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617722347.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Изд-во New York: Oxford University Press, 1991.

Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, et al Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.

5 van Sonderen A, Thijs R, Coenders E, et al Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449-56.

Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28.

10 Wang X, Ma C, Liu CY et al Neuronal NMDAR currents of the hippocampus and learning performance in autoimmune anti-NMDAR encephalitis and involvement of TNF-alpha and IL-6. *Front Neurol* 2019;10:684.

Wilson JL, Hareendran A, Hendry A, et al Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke* 2005;36:777-81.

15

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для лечения аутоиммунного энцефалита (АИЕ) у субъекта, содержащее сатрализумаб.

5

2. Лекарственное средство по п. 1 для задержки рецидива, снижения частоты рецидивов, снижения тяжести рецидивов или снижения риска рецидивов аутоиммунного энцефалита.

10 3. Лекарственное средство по п. 1 или п. 2, где аутоиммунный энцефалит представляет собой энцефалит, связанный с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDAR), или энцефалит, связанный с инактивированной обогащенной лейцином глиомой 1 (LGI1).

15 4. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-3, где лекарственное средство предназначено для введения субъекту подкожно.

20 5. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4, где лекарственное средство обеспечивает субъекту дозированную единицу сатрализумаба равную 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг.

25 6. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где лекарственное средство используют таким образом, что 60 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

7. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-6, где лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела менее 40 кг для каждого введения.

30 8. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где лекарственное средство используют таким образом, что 120 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

9. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела от 40 до 100 кг для каждого введения.

5 10. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где лекарственное средство используют таким образом, что 180 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела более 100 кг для каждого введения.

10 11. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где лекарственное средство используют таким образом, что 240 мг сатрализумаба предназначены для введения субъекту с массой тела более 100 кг для каждого введения.

15 12. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-11, где лекарственное средство предназначено для введения субъекту три раза каждые две недели (Q2W), а затем каждые четыре недели (Q4W).

13. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-12, где лекарственное средство используют в комбинации с иммуносупрессивной терапией (IST).

20 14. Лекарственное средство по п. 13, где IST представляет собой терапию (i) иммуносупрессирующим агентом, выбранным из группы, состоящей из азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF) и внутривенного (IV) циклофосфамида; (ii) пероральным кортикостероидом (OCS); или (iii) комбинацией (i) и (ii).

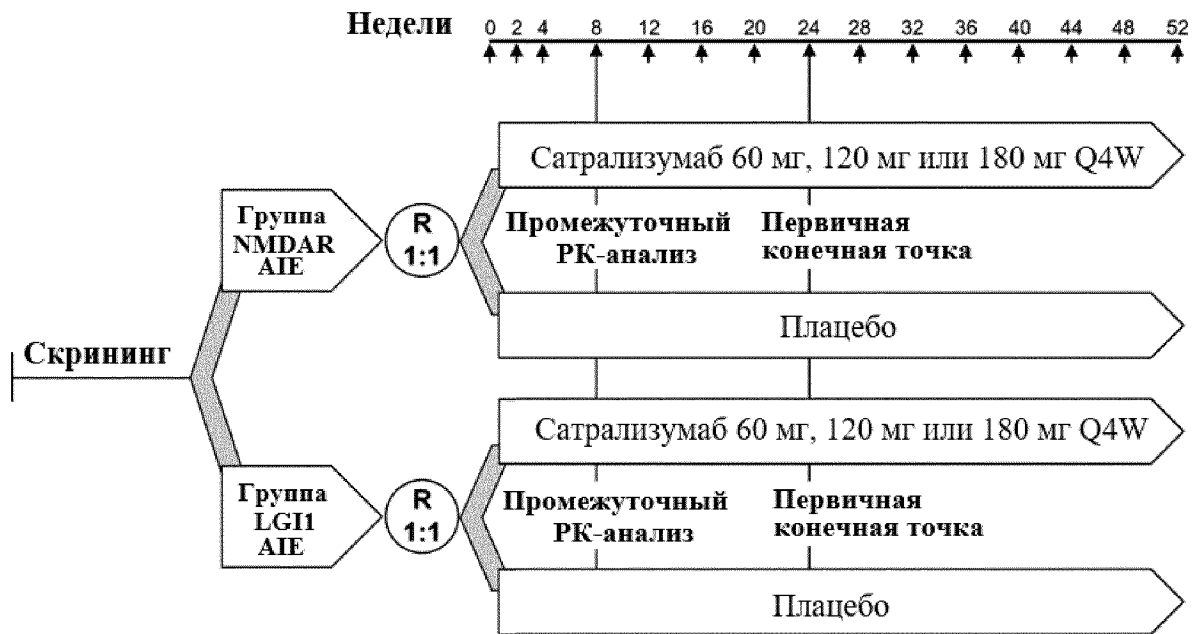
25 15. Лекарственное средство по п. 14, где иммуносупрессирующий агент представляет собой преднизон, преднизолон или их эквивалент.

30 16. Лекарственное средство по п. 5, которое предназначено для введения с помощью устройства для подкожного введения.

17. Лекарственное средство по п. 16, где устройство для подкожного введения представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS),

необязательно включающий защитный колпачок для иглы (PFS-NSD), или автоинжектор (AI).

ФИГ. 1





ФИГ. 2

