

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492222 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.03.03

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИПТАКОПАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

(31) 63/316,623

(32) 2022.03.04

(33) US

(86) PCT/IB2023/052010

(87) WO 2023/166487 2023.09.07

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Линник Джанина, Мейер Маттиас,
Вебб Николас (CH)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.,
Погосян А.А., Мамонтова К.Г. (RU)

(57) Описанные в данном документе способы лечения волчаночного нефрита ингибитором фактора В иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например гидрохлоридом иптакопана.

202492222

A1

A1

202492222

ПРИМЕНЕНИЕ ИПТАКОПАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Раскрытие относится к способам лечения заболеваний, опосредованных системой комплемента, и, в частности, волчаночного нефрита (ВН), ингибитором фактора В иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, гидрохлоридом иптакопана.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой группу аутоиммунных заболеваний различного происхождения, общей чертой которых является потеря иммунной толерантности к эндогенному ядерному материалу, что приводит к системному аутоиммунитету, способному привести к повреждению различных тканей и органов. Волчаночный нефрит (ВН) - это форма гломерулонефрита, что представляет собой одно из самых тяжелых проявлений СКВ со стороны органов: у 60% взрослых пациентов с СКВ развивается заболевание почек (Anders и др., 2020 г., *Lupus nephritis. NAT Rev Dis Primers*, стр. 7), которое представляет собой основную причину заболеваемости и смертности (Fanouriakis и др., 2020 г., 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. стр. 713-723). Волчаночный нефрит вызван потерей толерантности к собственным антигенам, выработкой аутоантител и отложением комплементарных иммунных комплексов (ИК). ИК-опосредованная активация комплемента в пораженных тканях проявляется как в экспериментальной, так и в СКВ человека наряду с патологическими особенностями, которые являются логическими последствиями активации комплемента (Бао и др., 2015 г., *Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. Kidney Dis (Basel)*, стр. 91-9). Активация альтернативного пути комплемента врожденной иммунной системы играет важную роль в патогенезе ВН (Song и др., 2017 г., *Complete Alternative Pathway's Activation in Patients With Lupus Nephritis. Am J Med Sci*, стр. 247-257). Образование иммунного комплекса при ВН связано с множеством аутоантител, особенно антител к дсДНК и анти-нуклеосомных антител (ANA), является результатом системного аутоиммунитета и отличительной чертой болезни (Waldman и Madaio 2005 г., *Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. Lupus* стр. 19-24; Nowling and Gilkeson 2011 г., *Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. Arthritis Res Ther*, стр. 250).

Патофизиология ВН неоднородна. Генетические и экологические факторы, вероятно, способствуют этой неоднородности. Несмотря на улучшение понимания патогенеза ВН,

5 прогресс в лечении был незначительным, и риск почечной недостаточности остается неприемлемо высоким (Parikh и др., 2020 г., Update on Lupus nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis, стр. 265-281). Система комплемента, вероятно, будет участвовать в многочисленных процессах патогенеза ВН в качестве мостика между врожденной и адаптивной иммунной системами. ВН гистологически классифицируется на 6 классов в соответствии с международной системой классификации Общества нефрологии/почечной патологии (ISN/RPS) (Markowitz и D'Agati 2007 г., ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. Kidney Int, стр. 491-5). ВН от умеренной до тяжелой степени (классы III и IV) диагностируют у примерно 39-71,9% пациентов, что является результатом осаждения ИК в субэндотелиальном пространстве клубочковых капилляров (Wang и др., 2018 г., A Systematic Review and Meta-analysis of prevalence of Biopsy-Proven Lupus nephritis. Arch Rheumatol, стр. 17-25). Считается, что оба этих класса ВН имеют сходные очаги поражения, которые отличаются по степени тяжести и распределению. Диффузный ВН класса IV можно отличить от класса III по более чем 50% клубочков с эндочапильярными поражениями. Прогноз ВН зависит от гистологической классификации, степени активного воспаления и хронического интерстициального повреждения. У 10 пациентов с ВН класса III-IV по ISN/RPS существует большой риск нарушения функции почек и развития почечной недостаточности.

Лечение ВН зависит от тяжести заболевания и переменных параметров пациента, основанных на гистопатологических и/или клинических проявлениях (Flanc и др., 2004 г., Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev, стр. CD002922). Лечение обычно состоит из интенсивной индукционной иммуносупрессивной терапии в течение 3-6 месяцев с целью вызвать полную или по крайней мере частичную ремиссию, за которой следует долгосрочная, менее агрессивная поддерживающая терапия для поддержания ремиссии 25 заболевания и предотвращения обострений заболевания. Определение полного ответа может значительно варьироваться от исследования к исследованию (Voumpas и Balow, 1998 г., Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. Lupus, стр. 622-9). Полная ремиссия определяется как нормализация протеинурии и креатинина в сыворотке крови, пациенты, достигшие полной ремиссии с агрессивным иммуносупрессивным лечением, 30 имели значительно лучшие показатели выживаемости пациентов и почек, чем те, у которых ответ не наблюдался (Korbet и др., 2000 г., Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis, стр. 904-14).

Рекомендации Руководства Американского колледжа ревматологии (ACR) (Hahn и др., 2012, American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management

of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken), стр. 797-808) и совместной Европейской лиги против ревматизма (EULAR) / Европейской ассоциации почек - Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) и KDIGO (Shlipak и др., 2021 г., The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*, стр. 34-47) согласуются в своих инструкциях по терапии для классов III и IV ВН и включают последовательные фазы индукции и поддерживающего лечения. Цели лечения включают выживание пациента, долгосрочное сохранение функции почек, профилактику обострений заболеваний, профилактику повреждения органов, контроль над сопутствующими заболеваниями и улучшение качества жизни, связанного с болезнями. Пациентам с активным ВН классов III/IV ± V или с ВН явного класса V с тяжелой протеинурией следует начинать лечение с комбинированной иммуносупрессии, включая кортикостероиды с высокими дозами и циклофосфамидом (СУС), микофенолята мофетиллом (ММФ) или микофенолятом натрия (МПС) (Yap и Chan, 2015 г., *Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management*. *Kidney Dis* (Basel), стр. 100-9). Первичная вспомогательная терапия при лечении ВН включает гидроксихлорохин (НСО) (за исключением противопоказаний), АСЕi/АРВ, строгий контроль АД (<130/80 мм рт. ст.), статины (рекомендации АСР 2012 г.), ограничение натрия в диете, восполнение витамина D, потерю веса и коррекцию метаболических нарушений (ацидоз, гиперурикемия).

Лечение ВН требует интенсивного начального периода терапии с последующим длительным периодом поддерживающего лечения, чтобы стабилизировать заболевание и в конечном итоге достичь почечной ремиссии (Moroni и др., 2018 г., *Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis*. *Ann Rheum Dis*. стр. 1318-1325). Важной проблемой в контроле ВН является продолжающееся использование кортикостероидов в течение более длительных периодов (J. Little, B. Parker, M. Lunt и др., (2018 г.), *Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort*. *Rheumatology* (Oxford), стр. 677-687). Долгосрочная кортикостероидная терапия связана с кратковременными и долгосрочными нежелательными явлениями (H.J. Anders, R. Saxena, Mh. Zhao и др., *Lupus nephritis*. *Nature Review Disease Primers* 6, 7 (2020 г.)). Оптимальное лечение ВН по-прежнему представляет собой проблему, несмотря на то, что доступное в настоящее время лечение имеет улучшенные результаты.

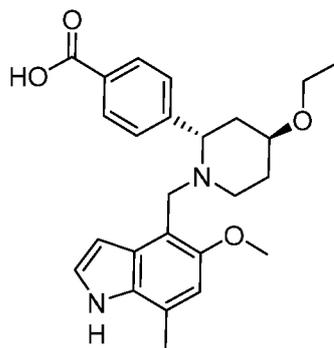
Альтернативный путь активации комплемента (АП) важен для врожденного и адаптивного иммунитета. Однако известно, что гиперактивность АП вызывает и ухудшает большое число заболеваний с аутоиммунными компонентами. Иптакопан является новым пероральным соединением с малой молекулярной массой с наилучшим в своей категории потенциалом, который ингибирует фактор В (FB) АП. АП усиливает активацию комплемента, вызванную любым путем активации системы комплемента, и приводит к значительному снижению C3 и увеличению Bb, C3a, C5a и MAC при активном ВН (Ekdahl и др., 2018 г., Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease. Front Immunol, стр. 2237).

Иптакопан является наилучшим в своей категории пероральным низкомолекулярным (LMW) ингибитором фактора В (FB) (Schubart и др., 2019 г., Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. Proc Natl Acad Sci U S A, стр. 7926-7931), ключевой протеазы АП (Merle и др., 2015 г., Complete System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol, стр. 262). Ингибирование FB предотвращает амплификацию всех путей активации, а также АП-индуцированную сборку C3- и C5-конвертаз. В то же время иптакопан оказывает лишь ограниченное влияние на индуцированную классическим путем активацию терминального пути. Иптакопан ингибирует FB в контексте конвертазы C3 и тем самым блокирует АП-зависимую активацию C3 и амплифицирование CP- и LP-зависимой активации C5. Иптакопан, однако, не блокирует выработку MAC, инициированную CP и LP. Это важно, поскольку это означает, что у иммунизированных субъектов будет поддерживаться MAC-зависимое уничтожение видов *Neisseria* путем активации CP.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

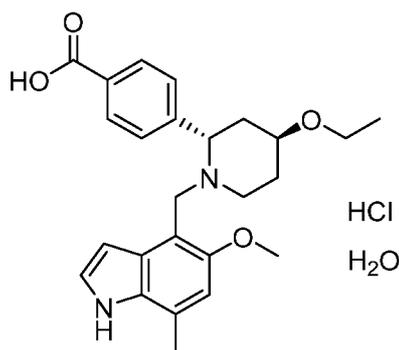
Изобретение относится к способам лечения заболеваний, опосредованных системой комплемента, и, в частности, волчаночного нефрита (ВН), с использованием иптакопана (формула I, показанная ниже) или его фармацевтически приемлемой соли, например, иптакопана гидрохлорида. Иптакопан также известен как LNP023. Термины «иптакопан» и «LNP023» используются здесь взаимозаменяемо. Иптакопан (4-((2*S*,4*S*)-(4-этокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил))бензойная кислота) относится к классу ингибиторов фактора В пути активации системы комплемента, и его действие основано на ингибировании или подавлении амплифицирования системы комплемента, вызванного активацией C3, независимо от начального механизма активации. Гидрохлорид иптакопана имеет химическое название 4-((2*S*,4*S*)-(4-этокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-

индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил))бензойной кислоты гидрохлорид со следующей формулой (I):



Формула I

5 Гидрохлорид иптакопана и способы его получения раскрыты в документе WO2015/009616 (см. пример 26d), который в полном объеме включен в настоящий документ ссылкой. Форма гидрохлорида иптакопана, используемая в качестве исследуемого препарата в данном исследовании, представляет собой моногидрат (форма НВ), как показано в формуле ниже:



10 (2*S*,4*S*)-2-(4-Карбоксифенил)-4-этоксипиперидин-1-[(5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил]пиперидин-1-ия хлорид—вода (1/1).

Форма НВ моногидрата иптакопана гидрохлорида и способы ее получения раскрыты в заявке на патент США с серийным № 63/026637 и заявке на патент США с серийным № 63/052699, опубликованный в WO 2021/234544, каждая из которых в полном объеме включена в настоящий документ ссылкой.

Изобретение предлагает способ лечения волчаночного нефрита (ВН) у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает пероральное введение субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, иптакопана гидрохлорида, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу вводят два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов, чтобы

таким образом лечить субъекта, например пациента (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 На **Фиг. 1** представлено схематическое изображение плана исследования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

10 Данное описание представляет клиническое исследование фазы 2 для определения безопасности и эффективности иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, у пациентов с волчаночным нефритом (ВН),
15 например, в дополнение к ММФ, MPS или циклофосфамидной иммуносупрессивной терапии, как в сочетании со схемой снижения дозы кортикостероидов, так и в качестве альтернативы ей. Соответственно, в данном документе описаны способы лечения ВН у
20 пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает пероральное введение пациенту дозы, например, в форме капсулы, дважды в сутки, например, примерно каждые 12 часов,
иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида
иптакопана, (где дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное
основание иптакопана гидрохлорида). Также в данном документе описаны способы отбора
целевой популяции пациентов, способы ведения лечения целевой популяции пациентов и
способы проведения оценки безопасности и эффективности лечения целевой популяции
пациентов.

25 Подробности настоящего изобретения изложены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, здесь описываются иллюстративные способы и материалы. Другие
30 признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понятно
специалистам в области техники, к которой относится это изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в настоящий документ ссылкой в полном объеме.

Определения

Если не приведены конкретные определения, то номенклатура, используемая в рамках аналитической химии, химии органического синтеза и медицинской и фармацевтической химии, а также соответствующие процедуры и методики, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко применяемыми в данной области техники.

- 5 Стандартные методики можно применять для химического синтеза и химического анализа. Некоторые такие методики и процедуры можно найти, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21st edition, 2005 г., который этим включен посредством ссылки для любой цели. Там, где это допускается, все патенты, заявки на патент, опубликованные заявки и другие публикации, а также другие данные, упоминания на протяжении настоящего раскрытия, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

Используемый в данном документе термин «примерно» означает величину в пределах $\pm 10\%$ от указанного значения.

- 15 Используемые в данном документе термины «вводить» или «введение» означают предоставление фармацевтического средства индивидууму и включают без ограничения введение с помощью медицинского работника и самостоятельное введение. Введение фармацевтического средства индивидууму может быть непрерывным, длительным, краткосрочным или прерывистым.

- 20 В данном контексте термин «получать» или «получение» как термин, используемый в данном документе, относится к приобретению во владение физического объекта (например, образца, например образца крови или образца плазмы крови) или величины, например числового значения, путем «непосредственного получения» или «опосредованного получения» физического объекта или величины. «Непосредственное получение» означает осуществление метода (например, аналитического метода) с целью получения физического объекта или значения. «Опосредованное получение» относится к получению физического объекта или величины от другой стороны или из другого источника (например, сторонней лаборатории, в которой непосредственно получили физический объект или величину).
- 25 Непосредственное получение значения включает осуществление способа, который включает физическое изменение образца или другого вещества, например осуществление аналитического способа, который включает физическое изменение вещества, например образца, осуществление аналитического способа, например способа, описанного в данном документе, например путем анализирования образца биологической жидкости, такой как
- 30

кровь, с помощью, например, масс-спектрометрии, например LC-MS, например способов LC-MS/MS.

В данном контексте «исходный уровень» относится к времени до лечения в отношении характеристики субъекта или пациента.

5 В данном контексте «доза» означает указанное количество фармацевтического средства, предоставляемое за одно введение или в течение указанного периода времени. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить в капсулах. Используемая в данном документе фраза количество для описания вводимой дозы относится к безводному свободному основанию иптакопана гидрохлорида.

10 Используемые в данном документе термины «индивидуум», «пациент», «участник» или «субъект» означают человека, выбранного для лечения или терапии.

В данном контексте «фармацевтически приемлемые соли» означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли иптакопана, т.е. соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность иптакопана и не придают ему нежелательного токсикологического действия. Термины «фармацевтически приемлемая соль» или «соль»
15 включают соль, полученную из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включающих неорганические или органические кислоты и основания. «Фармацевтически приемлемые соли» иптакопана могут быть получены способами, хорошо известными из уровня техники. В отношении обзора фармацевтически приемлемых солей см. Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use
20 (Wiley-VCH, Weinheim, Германия, 2002). Гидрохлорид иптакопана и способы его получения раскрыты в документе WO2015/009616 (см. пример 26d), который в полном объеме включен в настоящий документ ссылкой.

Термин «лечить» означает уменьшение, подавление, ослабление, уменьшение, остановку
25 или стабилизацию развития или прогрессирования расстройства или заболевания, например, волчаночного нефрита.

Если не указано иное, превалируют общепринятые определения терминов, и подразумеваются общепринятые валентности стабильных атомов во всех полученных формулах и группах.

30 Формы единственного числа, используемые в настоящем изобретении, относятся к одному или нескольким (например, к по меньшей мере одному) грамматическим объектам, определяемым этой формой. В качестве примера «элемент» означает один элемент или больше одного элемента.

Способы применения

В настоящем документе предложен способ лечения волчаночного нефрита (ВН) у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопан или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.

В настоящем документе предложен способ достижения полного почечного ответа у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.

В настоящем документе предложен способ снижения протеинурии у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соль, например, гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.

В другом аспекте изобретения предложен иптакопан или его фармацевтически приемлемая соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в лечении волчаночного нефрита (ВН) у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или

его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза
5 в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида).

В другом аспекте изобретения предложен иптакопан или его фармацевтически приемлемая соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения для достижения полного почечного ответа у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение
10 включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо
15 вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида). В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.

В другом аспекте изобретения предложен иптакопан или его фармацевтически приемлемая
20 соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в целях снижения протеинурии у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от
25 примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида). В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или
30 ему поставлен этот диагноз.

В другом аспекте изобретения предложено применение иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, в производстве лекарственного препарата для лечения волчаночного нефрита у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение включает введение, например пероральное

введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента. В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.

10 В другом аспекте изобретения предложено применение иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, в производстве лекарственного препарата для достижения полного почечного ответа у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента. В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.

В другом аспекте изобретения предложено применение иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, в производстве лекарственного препарата для снижения протеинурии у субъекта, например у пациента, нуждающегося в этом, где лечение включает введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида иптакопана, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта,

например пациента. В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий иптакопан или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в лечении волчаночного нефрита у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, где фармацевтический состав необходимо вводить перорально в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, или примерно 200 мг иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий иптакопан или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в целях достижения полного почечного ответа у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, где фармацевтический состав необходимо вводить перорально в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, или примерно 200 мг иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента. В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий иптакопан или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в целях снижения протеинурии у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, где фармацевтический состав необходимо вводить перорально в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, или примерно 200 мг иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, каждую дозу

- необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов (при этом дозируемое количество определено в пересчете на безводное свободное основание иптакопана гидрохлорида), чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента. В варианте осуществления субъект, например пациент, страдает волчаночным нефритом или ему поставлен этот диагноз.
- Следующие варианты осуществления применяются к любому из вышеуказанных аспектов, представленных в данном документе, и их можно объединять в любом порядке.
- В варианте осуществления способ или лечение включают введение, например пероральное введение, субъекту, например пациенту, формы H_2N моногидрата гидрохлорида иптакопана.
- 10 В варианте осуществления у субъекта, например пациента, активный гломерулонефрит класса III или IV согласно ISN/RPS с наличием или отсутствием сопутствующих признаков класса V в почечной биопсии.
- В одном из вариантов осуществления у субъекта, например пациента, активный волчаночный нефрит класса III или IV с наличием или отсутствием сопутствующих признаков волчаночного нефрита класса V в биопсии почек.
- 15 В варианте осуществления у субъекта, например у пациента, титр ANA $\geq 1:80$.
- В одном из вариантов осуществления, титр ANA основан на иммунофлуоресценционном анализе на Her-2 или положительном результате эквивалентного иммуноферментного анализа.
- 20 В варианте осуществления у субъекта, например пациента, положительный результат на для антитела к dsDNA.
- В варианте осуществления у субъекта, например пациента, перед введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли соотношение белок/креатинин в моче (UPCR) $\geq 1,5$ г/г.
- 25 В варианте осуществления соотношение белок/креатинин в моче определяют в образце из первого утреннего мочеиспускания или 24-часового сбора мочи.
- В варианте осуществления у субъекта, например пациента, до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м².
- 30 В одном из вариантов осуществления расчетную скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) рассчитывают с использованием формулы СКД-EPI или модифицированной формулы MDRD в соответствии с конкретными этническими группами и местной практикой и рекомендациями

В одном из вариантов осуществления субъект, например пациент, до лечения иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, гидрохлоридом иптакопана, был вакцинирован перед введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В варианте осуществления субъект, например пациент, был вакцинирован против *Neisseria meningitidis* (типы А, С, Y и W-135) перед введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления субъект, например пациент, был вакцинирован против *Streptococcus pneumoniae* (Pneumovax-23) до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В одном из вариантов осуществления субъект, например пациент, был вакцинирован против *Haemophilus influenzae* перед введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления субъект, например пациент, проходил лечение и впоследствии получает поддерживающее лечение, например, противомаларийными препаратами
15 (например, гидроксихлорохином), ACEi или ARB, например, в максимальной суточной дозе или максимально переносимой дозе.

В варианте осуществления субъект, например пациент, получает дополнительное лечение каким-либо средством.

В варианте осуществления средство представляет собой иммунодепрессант, например,
20 микофенольную кислоту (например, микофенолата мофетил (ММФ), микофенолят натрия (MPS)), циклофосфамид (CYC), средство антитела к В-клеткам (например, белимумаб, ритуксимаб), ингибитор кальциневрина (например, воклоспорин, циклоспорин А, такролимус).

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение
25 кортикостероидом.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение кортикостероидом в соответствии со схемой снижения дозы.

Используемые в данном документе термины «постепенное снижение дозы стероидов», «постепенное снижение дозы», «схема постепенного снижения дозы» и т.п. относятся к
30 схеме снижения дозы стероида (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизолона, преднизона, метилпреднизолона), получаемого пациентом, с течением времени. График снижения дозы (время и уменьшение дозы) будет зависеть от исходной дозы стероида (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона), которую пациент принимает

- перед лечением иптакопаном. Схема снижения дозы соответствует общей медицинской практике при СКВ и предназначен для минимизации токсичности, связанной со стероидами. Снижение приема стероидов является ключевой целью, поставленной для пациентов с СКВ, учитывая, что текущие схемы лечения СКВ по SoC сопровождаются
- 5 существенными побочными явлениями от глюкокортикоидов и длительной иммуносупрессии (Schwartz (2014 г.). *Curr Opin Rheumatol*; 26: 502-509). В некоторых вариантах осуществления изобретения, во время лечения иптакопаном, дозу стероида (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона), вводимую пациенту, уменьшают по схеме снижения
- 10 дозы, и пациент не испытывает обострения в результате указанного снижения.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения популяции пациентов с ВН, по меньшей мере 50% указанных пациентов достигают суточной дозы стероидов <10 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.
- 15 В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения популяции пациентов с ВН, по меньшей мере 50% указанных пациентов достигают суточной дозы стероидов <5 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют
- 20 для лечения популяции пациентов с ВН, по меньшей мере 50% указанных пациентов достигают суточной дозы стероидов <2,5 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения популяции пациентов с ВН, по меньшей мере 50% указанных пациентов
- 25 достигают суточной дозы стероидов 0 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения пациента с ВН, указанный пациент достигает суточной дозы стероидов <10 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.
- 30 В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения пациента с ВН, указанный пациент достигает суточной дозы стероидов <5 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения пациента с ВН, указанный пациент достигает суточной дозы стероидов <2,5 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда указанный способ применяют для лечения пациента с ВН, указанный пациент достигает суточной дозы стероидов 0 мг/сутки после схемы снижения дозы стероидов во время лечения иптакопаном.

В варианте осуществления схема снижения дозы кортикостероидов соответствует таблице 1 ниже.

10 В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает в качестве лечения 2,5 мг/сутки стероида (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, эквивалента преднизолона/преднизона) начиная с 13-ой недели.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение 2,5 мг/сутки эквивалентом преднизолона/преднизона, начиная с 13-ой недели и далее.

15 В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение стероидом (например, кортикостероидом, например, глюкокортикоидом, например, преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, эквивалентом преднизолона/преднизона) в дозе не более 25 мг, например, не более 20 мг, не более 15 мг, не более 10 мг, не более 7,5 мг, не более 5 мг, не более 2,5 мг, например, 25 мг, 20 мг, 15 мг, 10 мг, 7,5 мг, 5 мг или 2,5 мг в сутки, после схемы снижения дозы стероидов.

Таблица 1. Руководство по уменьшению дозы кортикостероида при IV (метилпреднизолон или эквивалент) и пероральном (эквивалент преднизолона/преднизона) введении

25

Неделя	< 45 кг	45-65 кг	>65 кг
-2 недели	1000 мг IV метилпреднизиллина (или эквивалента)		
0-2	25	35	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	30
6-7	10	15	15
7-8	7,5	10	10
9-10	7,5	7,5	7,5

Неделя	< 45 кг	45-65 кг	>65 кг
11-12	5	5	5
13-14	2,5	2,5	2,5
14-15	2,5	2,5	2,5
15-16	2,5	2,5	2,5
17-18	2,5	2,5	2,5
19-20	2,5	2,5	2,5
21-24	2,5	2,5	2,5
>24	2,5	2,5	2,5

- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно не получает лечение стероидом (например, кортикостероидом, например, глюкокортикоидом, например, преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, эквивалентом преднизолона/преднизона), например, следуя схеме снижения дозы стероидов.
- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение по меньшей мере иммунодепрессантом и/или кортикостероидом.
- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом и кортикостероидом в соответствии со схемой снижения дозы, но без кортикостероида после схемы снижения дозы стероидов.
- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом без стероида (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, эквивалента преднизолона/преднизона).
- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом и стероидом (например, кортикостероидом, например, глюкокортикоидом, например, преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, эквивалентом преднизолона/преднизона), где кортикостероид вводят в соответствии со схемой снижения дозы.
- В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом, например, микофеноловой кислотой (например, микофенолята мофетиллом (ММФ), микофенолятом натрия (МФС)), циклофосфамидом (СФС), препаратом антитела к В-клеткам (например, белимумабом, ритуксимабом), ингибитором кальциневрина (например, воклоспорином, циклоспорином А, такролимусом); и стероидом (например, кортикостероидом, глюкокортикоидом, например, преднизолоном,

преднизолоном, метилпреднизолоном, эквивалентом преднизолона/преднизона), например, в соответствии со схемой снижения дозы.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом, например, микофеноловой кислотой (например, микофенолят мофетиллом (ММФ), микофенолятом натрия (MPS)), циклофосфамидом (CYC), препаратом антитела к В-клеткам (например, белимумабом, ритуксимабом), ингибитором кальциневрина (например, воклоспорином, циклоспорином А, такролимусом); и стероидом (например, кортикостероид, глюкокортикоид, например, преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, эквивалентом преднизолона/преднизона), например, с суточной дозой стероида не более 25 мг, например, не более 20 мг, не более 15 мг, не более 10 мг, не более 7,5 мг, не более 5 мг, не более 2,5 мг, 25 мг, 20 мг, 15 мг, 10 мг, при 7,5 мг, при 5 мг или при 2,5 мг (например, кортикостероида, например, глюкокортикоида, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, эквивалента преднизолона/преднизона), например, после схемы снижения дозы стероидов.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом, например, микофенолата мофетиллом (ММФ), микофенолятом натрия (MPS), циклофосфамидом (CYC), препаратом антитела к В-клеткам (например, белимумабом, ритуксимабом), ингибитором кальциневрина (например, воклоспорином, циклоспорином А, такролимусом) без кортикостероида, например, после схемы снижения дозы.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение иммунодепрессантом, например, микофенолата мофетиллом (ММФ), микофенолятом натрия (MPS), циклофосфамидом (CYC), препаратом антитела к В-клеткам (например, белимумабом, ритуксимабом), ингибитором кальциневрина (например, воклоспорином, циклоспорином А, такролимусом) без кортикостероида.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение с использованием ММФ 1,5-3 г/сутки перорально или MPS от 1080 мг/сутки до 2160 мг/сутки перорально первоначально в течение начального периода лечения, например, 6 месяцев.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение с использованием ММФ 1,5-3 г/сутки перорально или MPS от 1080 мг/сутки до 2160 мг/сутки перорально первоначально в течение начального периода лечения, например, 6 месяцев, и титруется до максимальной переносимой дозы.

В варианте осуществления субъект, например пациент, дополнительно получает лечение ММФ при дозе 1-2 г/сутки перорально или MPS при дозе 720-1440 мг/сутки после начального периода лечения, например, в течение 6 месяцев.

5 В одном из вариантов осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение UPCR < 0,5 г/г, например, в образце из первого утреннего мочеиспускания или 24-часового сбора мочи.

10 В варианте осуществления субъект, например пациент, имеет UPCR < 0,5 г/г, например, взятый из первого утреннего мочеиспускания или 24-часового сбора мочи у субъекта, например пациента, после введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение UPCR у субъекта, например пациента, который снижен, например, не менее чем на 15%, не менее чем на 20%, не менее чем на 25%, не менее чем на 30%, не менее чем на 40%, не менее чем на 45%, не менее чем на 50%, не менее чем на 55%, не менее чем на 60% или не менее чем на 65% по сравнению с уровнем до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В варианте осуществления UPCR у субъекта, например пациента, снижен, например, не менее чем на 15%, не менее чем на 20%, не менее чем на 25%, не менее чем на 30%, не менее чем на 40%, не менее чем на 45%, не менее чем на 50%, не менее чем на 55%, не менее чем на 60% или не менее чем на 65% по сравнению с уровнем до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

25 В одном из вариантов осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение расчетной СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², например, рассчитанной с использованием формулы СКД-ЕРІ или модифицированной формулы MDRD в соответствии с конкретными этническими группами и местной практикой и рекомендациями.

30 В варианте осуществления у субъекта, например пациента, расчетная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², например, рассчитанная использованием формулы СКД-ЕРІ или модифицированной формулы MDRD в соответствии с конкретными этническими группами и местной практикой и рекомендациями, после введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение расчетной СКФ, которая увеличивается, например, с 2,5% до 5%, с 5% до 7,5%, с 7,5% до 10%, с 10% до 15% или выше 15% по сравнению с предшествующим введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления расчетная СКФ у субъекта, например пациента, увеличивается, например, с 2,5% до 5%, с 5% до 7,5%, с 7,5% до 10%, с 10% до 15% или выше 15% по сравнению с предшествующим введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

- 5 В одном из вариантов осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение расчетной СКФ, которая является стабильной, например, не ниже 80%, не ниже 85%, не ниже 90% по сравнению с предшествующим введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В варианте осуществления расчетная СКФ у субъекта, например пациента, является стабильной, например, не ниже 80%, не ниже 85%, не ниже 90% по сравнению с предшествующим введением иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает в себя достижение полного почечного ответа.

15 В настоящем документе фраза «полный почечный ответ» определяется по соответствию следующим критериям:

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м² или не ниже 85% от исходного значения, и
- отношение белка к креатинину в 24-часовой моче (UPCR) $\leq 0,5$ г/г.

20 В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает в себя достижение полного почечного ответа без почечного обострения.

В данном контексте фраза «обострение волчаночного нефрита» определена как (Parikh и др., 2014 г., Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol, стр. 279-84; Yap и др., 2017 г., Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years. J Rheumatol, стр. 1375-25 1383; Ayoub и др., 2019 г., Commentary on the Current Guidelines for the Diagnosis of Lupus Nephritis Flare. Curr Rheumatol Rep, стр. 12):

- Протеинурическое обострение: увеличение UPCR (оцениваемого в FMV) до более чем 1 г/г, если пациент ранее достиг ППО, или удвоение до более чем 2 г/г, если пациент ранее достиг ЧПО, но не ППО.
- 30 • Почечное обострение: снижение расчетной СКФ на $\geq 15\%$ по сравнению со стабильным уровнем во время ремиссии.

В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает в себя достижение частичного почечного ответа.

В настоящем документе фраза «частичный почечный ответ» определяют по соответствию следующим критериям:

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м² или не ниже 80% от исходного значения, и
- 5 • Снижение $\geq 50\%$ в 24-часовом UPCR (по сравнению с исходным уровнем) до < 1 г/г (до < 3 г/г, если исходный уровень ≥ 3 г/г).

В варианте осуществления лечение волчаночного нефрита (ВН) включает в себя достижение частичного почечного ответа без почечного обострения.

10 В варианте осуществления оценка параметра FACIT-утомляемости субъекта, например пациента, уменьшается по сравнению с результатом до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

Ключевая оценка эффективности

Также в настоящем документе представлен способ оценки эффективности лечения в популяции пациентов с волчаночным нефритом, получавших лечение иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, иптакопаном гидрохлоридом, в дозе от 15 примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу вводят два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов, где способ включает определение процента 20 популяции пациентов, достигающих полного почечного ответа при отсутствии почечных обострений, по сравнению с популяцией пациентов, не получавшей лечения иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, гидрохлоридом иптакопана, для оценки эффективности лечения.

Также в настоящем документе представлен способ оценки эффективности лечения в 25 популяции пациентов с волчаночным нефритом, получавших лечение иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, иптакопаном гидрохлоридом, в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу вводят два раза в сутки (b.i.d.), 30 например, примерно каждые 12 часов, причем способ включает определение процента популяции пациентов, достигающего частичного почечного ответа при отсутствии почечных обострений, по сравнению с популяцией пациентов, не получавшей лечения иптакопаном или его фармацевтически приемлемой солью, например, гидрохлоридом иптакопана, для оценки эффективности лечения.

- Популяция пациентов: определяют с помощью соответствующих критериев включения/исключения, чтобы выявить целевую популяцию с ВН.
- Доля пациентов, достигших полного почечного ответа (ППО) при отсутствии почечных обострений. ППО определяются по соответствию следующим критериям:
 - 5 • Расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м² или не ниже 85% от исходного значения, и
 - Соотношение белка и креатинина в собранной за 24 часа моче (UPCR) $\leq 0,5$ г/г
 - Доля пациентов, достигших частичного почечного ответа (ЧПО) при отсутствии почечных обострений. ЧПО определяют по соответствию следующим критериям:
 - 10 о Расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м² или не менее 80% от исходного значения, и
 - о Снижение $\geq 50\%$ в 24-часовом UPCR (по сравнению с исходным уровнем) до < 1 г/г (до < 3 г/г, если исходный уровень ≥ 3 г/гСреднее значение двух значений 24-часовых UPCR будет использовано для получения
- 15 ППО/ЧПО, оба взятых в течение 10 дней до соответствующего посещения в рамках исследования.
- Обострения волчаночного нефрита у пациентов, достигших полного или частичного почечного ответа (ППО или ЧПО), объективно определяются как (Parikh и др., 2014 г. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol, стр. 279-84; Yap и др., 2017 г., Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years. J Rheumatol, стр. 1375-1383; Ayoub и др., 2019 г., Commentary on the Current Guidelines for the Diagnosis of Lupus Nephritis Flare. Curr Rheumatol Rep, стр. 12):
 - о Протеинурическое обострение: увеличение UPCR (оцениваемого по FMV - первому
 - 25 утреннему мочеиспусканию) до более чем 1 г/г, если пациент ранее достиг ППО, или удвоение до более чем 2 г/г, если пациент ранее достиг ЧПО, но не ППО.
 - о Нефритический синдром: снижение расчетной СКФ на $\geq 15\%$ по сравнению со стабильным уровнем во время ремиссии.

30

ПРИМЕРЫ

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны толковаться как ограничение объема или сущности этого изобретения конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и тем

самым это не накладывает каких-либо ограничений на объем настоящего изобретения. Кроме того понятно, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, о которых смогут предположить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

5

Список сокращений

НЯ	Нежелательное явление
b.i.d.	Bis in die/дважды в сутки
CNI	Ингибитор кальциневрина
CP	Путь активации комплемента
CRF	Индивидуальная регистрационная карта/форма (в электронном или бумажном виде)
EDC	Электронная регистрация данных
расчетная СКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
IV/BB	внутривенно
IN	Уведомление исследователя
ВСГ	Внутрисосудистый гемолиз
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
MAVE	Тяжелое неблагоприятное сосудистое явление
мг	миллиграмм(ы)
мл	миллилитр(ы)
р.о.	пероральный(-о)
ФД	Фармакодинамический(-ие) параметр(-ы)
ФК	Фармакокинетический(-ие) параметр(-ы)
ПВ	Протромбиновое время
QD	Один раз в сутки
эритроцит(-ы)	красные кровяные тельца
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ВПН	верхний предел нормы
UPCR	соотношение белка и креатинина в моче
лейкоцит(-ы)	белые кровяные тельца

Перечень терминов

Дополнительное лечение	Лекарственные средства, которые могут быть использованы во время клинического исследования, как описано в протоколе, но не в качестве исследуемого лекарственного средства (например, любая фоновая/базовая терапия)
Оценка	Процедура, используемая для получения данных, требуемых для исследования
Биологические образцы	Биологические пробы, включающие, например, кровь (плазму, сыворотку крови), слюну, ткань, мочу, кал и т.д., взятые у участников исследования
Когорта	Конкретная группа участников, отвечающих определенным критериям и обычно проходящих лечение одновременно
Контрольное лекарственное средство	Исследуемый препарат (активный или плацебо), используемый в качестве лекарственного препарата сравнения (компаратора) с целью уменьшения систематической ошибки оценки, сохранения маскирования исследуемого лекарственного средства, оценки внутренней достоверности результатов исследования и/или оценки сравнительных эффектов исследуемого лекарственного средства
Дозировка	Доза исследуемого средства лечения, которую вводят участнику в единицу времени (например 100 мг раз в сутки, 75 мг дважды в сутки)
Система электронной регистрации данных (EDC)	Система электронной регистрации данных (EDC) представляет собой электронный сбор данных клинических исследований с использованием систем сбора данных, таких как веб-приложения, интерактивные системы, обеспечивающие доступ путем голосового ответа, и интерфейсы клинических лабораторий. EDC включает в себя использование электронных индивидуальных регистрационных карт (eCRF), которые используются для регистрации данных, которые переносятся из бумажных первичных карт, используемых по месту оказания медицинской помощи

Конец клинического испытания	Окончание клинического испытания определяют по последнему посещению последнего участника или по более позднему моменту времени, определенному протоколом
Включение в исследование	Момент времени вхождения участника в исследование, когда должно быть получено информированное согласие
Оцениваемый показатель	Точное описание эффекта лечения, отражающее клинический вопрос, поставленный целью исследования. Он обобщает на уровне популяции то, какие результаты будут у этих же участников при разных сравниваемых условиях лечения. Атрибуты оцениваемого показателя включают популяцию, переменную (или конечную точку) и средство лечения, представляющее интерес, а также описание того, как рассматриваются остальные интеркуррентные события, и обобщенную на уровне популяции информацию для переменной.
Здоровый волонтер	Человек без известных значительных проблем со здоровьем, который добровольно является участником исследования
Интеркуррентные события	События, происходящие после начала лечения, которые влияют либо на интерпретацию, либо на наличие измерений, связанных с клиническим вопросом, представляющим интерес.
Исследуемое лекарственное средство/лечение	Лекарственное средство, свойства которого подлежат испытанию в исследовании
Номер лекарственного препарата	Уникальный идентификатор на этикетке наборов лекарственных препаратов
Неверно рандомизированные участники	Неверно рандомизированные участники — это участники, не отвечающие требованиям рандомизации, и не принимавшие исследуемое лечение, но которые были непреднамеренно рандомизированы в исследование
Другое лечение	Лечение, которое может быть необходимо/разрешено во время проведения исследования (т.е. сопутствующая или неотложная терапия)

Часть	Подраздел исследования, используемый для оценки конкретных целей, или содержит разные популяции. Например, одно исследование может содержать часть с одной дозой и часть с несколькими дозами, или часть с участием субъектов с установленным заболеванием и субъектов с недавно диагностированным заболеванием
Участник	Участник испытания (может быть здоровым волонтером или пациентом)
Номер участника	Уникальный номер, присваиваемый каждому участнику при подписании информированного согласия. Данный номер является уникальным определительным идентификатором участника и должен использоваться для идентификации участника на протяжении всего исследования для всех собранных данных, этикеток образцов и т. д.
Период	Подразделы проекта исследования (например, первичное обследование, лечение, последующее наблюдение), описанные в Протоколе. Периоды определяют фазы исследования и будут использоваться при настройке базы данных клинического испытания и в конечном итоге при анализе
Персональные данные	Информация о участниках, собираемая исследователем, которую кодируют и отправляют в компанию Novartis для целей клинического испытания. Эти данные включают идентификационную информацию об участнике, информацию об исследовании и биологические образцы.
Преждевременное выбывание (выход) участника	Момент/время, когда участник выходит из исследования до запланированного завершения всех процедур введения исследуемого препарата и/или оценок; с этого момента времени все процедуры введения исследуемого препарата прекращаются, и дальнейшие оценки не планируются
Учетный номер при рандомизации	Уникальный идентификатор, назначенный каждому рандомизированному участнику

Безуспешное прохождение первичного обследования	Участник, который не соответствовал одному или нескольким критериям, которые необходимы для участия в исследовании
Первичные данные/документация	Под первичными данными подразумевается исходная запись, документация или основное расположение, откуда поступают данные. Источником данных может быть база данных, набор данных, электронная таблица или даже жестко закодированные данные, такие как данные на бумажном носителе или в электронном источнике
Начало клинического испытания	Начало клинического испытания определяется подписанием информированного согласия первым участником
Исследуемое лечение	Любое лекарственное средство, или комбинация лекарственных средств или средство вмешательства, вводимые участникам исследования в рамках требуемых процедур исследования; включает экспериментальное лекарственное(-ые) средство(-а), контроль(-и) или фоновую терапию
Прекращение лечения в рамках исследования	Когда участник по любой причине окончательно прекращает принимать какое(-ие)-либо исследуемое(-ые) лекарственное(-ые) средство(-а) до определенной даты завершения лечения в рамках исследования (если таковая имеется); может представлять собой, а также не представлять собой точку/момент времени прекращения исследования
Направление/группа лечения	Направление/группа лечения определяет дозу и схему или комбинацию и может состоять из 1 или более когорт.
Представляющее интерес лечение	Представляющее интерес лечение и, если уместно, альтернативное лечение, с которым будет проводится сравнение. Это могут быть индивидуальные вмешательства, комбинации вмешательств, вводимых одновременно, например, в качестве дополнения к стандартному лечению, или могут состоять из общей схемы, включающей сложную последовательность вмешательств. Это представляет собой представляющее интерес лечение, используемое при

	описании, связанном с клиническим вопросом, представляющим интерес, которое может быть, а может не быть таким же, как и исследуемое лечение.
Переменная (или конечная точка)	Переменная (или конечная точка), подлежащие получению для каждого участника, которые необходимы для рассмотрения клинического вопроса. Описание переменной может включать то, испытывает ли участник интеркуррентное событие.
Отзыв согласия на участие в исследовании (WOC)	Отзыв согласия на участие в исследовании происходит только тогда, когда участник больше не хочет участвовать в исследовании и не допускает дальнейшего сбора персональных данных

Пример 1. Адаптивное, рандомизированное, двойное слепое, дозоопределяющее, параллельное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 для оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата LNP023 в сочетании со стандартом лечения пероральными кортикостероидами и без них у пациентов с активным волчаночным нефритом III-IV класса, +/- V.

Цели

Общая цель этого исследования, состоящего из двух частей, заключается в оценке эффективности, безопасности и переносимости иптакопана (LNP023) в дополнение к иммуносупрессивному лечению с использованием ММФ/МПС как в сочетании со схемой снижения дозы кортикостероида, так и в качестве альтернативы схеме снижения дозы у пациентов с активным ВН (класса III или IV по ISN/RPS, с признаками класса V или без них).

Иптакопан будет сначала оценен в части подтверждения правильности концепции при дозе 200 мг b.i.d. в качестве дополнения к SoC (схема снижения дозы кортикостероида + ММФ/МПС) с точки зрения индуцирования клинически значимого повышения полного почечного ответа (ППО) и снижения протеинурии по сравнению с SoC (Часть 1). Данные, собранные в этой части подтверждения правильности концепции, определяют, следует ли начинать Часть 2 исследования, где иптакопан будет оцениваться в более низкой дозе 50 мг b.i.d. в дополнение к SoC, и с ранее проверенной дозой 200 мг b.i.d. в качестве альтернативы

кортикостероидам, поскольку пациенты с ВН выиграют от эффективной терапии без стероидов.

Основные цели и конечные точки

Основными целями являются:

- 5 Рассмотрены четыре схемы лечения:
- (a) иптакопан 200 мг + снижение дозы кортикостероида + ММФ/МПС («иптакопан 200 мг + стероид»)
- (b) иптакопан 50 мг + снижение дозы кортикостероида + ММФ/МПС («иптакопан 50 мг + стероид»)
- 10 (c) иптакопан 200 мг + без снижения дозы кортикостероидов + ММФ/МПС («только иптакопан 200 мг»)
- (d) без иптакопана + снижение дозы кортикостероидов + ММФ/МПС («только стероид»)

Часть 1:

- i) Оценить долю пациентов, достигших полный почечный ответа (ППО) на 24-ой неделе при лечении (a) «иптакопан 200 мг + стероид» по сравнению с (d) «только стероид»
- 15 Часть 2*:

- ii) Оценить долю пациентов, достигших полного почечного ответа (ППО) на 24-ой неделе при лечении (b) «иптакопан 50 мг + стероид» по сравнению с (d) «только стероид»
- iii) Оценить долю пациентов, достигших полного почечного ответа (ППО) на 24-ой неделе при лечении (c) «только иптакопан 200 мг» по сравнению с (d) «только стероид»
- 20

*В связи с адаптивным характером исследования сравнения (ii) и (iii) будут проведены только в том случае, если будет начата Часть 2.

Вторичные цели

Части 1 и 2:

- 25 Чтобы оценить превосходство:
- (i) лечения «иптакопан 200 мг + стероид» по сравнению с «только стероид» и
- (ii) лечения «иптакопан 50 мг + стероид» по сравнению с «только стероид» и
- (iii) лечение «только иптакопан 200 мг» по сравнению с «одним стероидом»
- в достижении ППО или ЧПО на 24-ой неделе
 - 30 ● в достижении ППО на неделе 52
 - в достижении раннего ППО
 - в достижении показателя ППО или ЧПО на неделе 52
 - в достижении по меньшей мере 25% улучшения в 24-часовом UPCR на 24-ой неделе
 - в снижении случаев почечными обострений между 24-ой неделей и 52-ой неделей

- в снижении частоты курсов кортикостероидов по почечным и не почечным показаниям при дозе, превышающей в среднем 20 мг/сут (преднизолона или эквивалента) в течение более чем 10 дней на 24-й неделе и 52-й неделе
 - в изменении по сравнению с исходным показателем FACIT-утомляемости на 24-й неделе и 52-й неделе
 - в изменении по сравнению с исходным показателем SLEDAI-2K на 24-й неделе и 52-й неделе
 - в отличие по сравнению с исходным показателем BILAG-2004 на 24-й неделе и 52-й неделе
- 10 ● для оценки безопасности и переносимости 52 недель лечения «иптакопан 200 мг + стероид», «иптакопан 50 мг + стероид» и «иптакопан 200 мг» по сравнению с «только стероид»
- для оценки реакции доза-воздействие на снижение протеинурии на 24-ой неделе с иптакопаном в дополнение к SoC (снижение дозы кортикостероидов + ММФ/МПС)

15 План исследования

Это исследование, состоящее из двух частей, представляет собой дозоопределяющее, адаптивное, рандомизированное, двойное слепое, параллельное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, в котором оценивали эффективность, безопасность и переносимость иптакопана при 50 мг b.i.d. и при 200 мг b.i.d. в сочетании с ММФ/МПС для

20 лечения ВН. (См. Фиг. 1):

- В Части 1 будет оценено, является ли использование иптакопана 200 мг b.i.d. эффективным и безопасным в качестве дополнительной терапии к ММФ/МПС плюс схема снижения дозы кортикостироида. Примерно 80 пациентов будут рандомизированы в соотношении 5:3 к каждой группе лечения, чтобы обеспечить достаточную мощность в
- 25 промежуточном анализе. Часть 1 состоит из периода первичного обследования, который может длиться максимум 6 недель. Предварительно заданный промежуточный анализ (ПА) будет проводиться в то время, когда примерно все включенные в исследование пациенты завершат посещение на 24-й неделе. Целью ПА является оценка эффекта от действия иптакопана при 200 мг b.i.d. + ММФ/МПС + снижение дозы кортикостероидов по
- 30 сравнению с соответствующим плацебо + ММФ/МПС + схема снижения дозы кортикостироида на полный почечный ответ (ППО) и снижение протеинурии, оцененной по значению UPCR, оба определяются в двух 24-часовых заборах мочи. Совокупность данных об эффективности и безопасности до точки отсечения для промежуточного анализа

и результаты предварительно заданного ПА будут определять начало Части 2 исследования. Период двойного слепого лечения будет продолжаться до 52-ой недели в части 1.

- Часть 2 начинается с подтверждения получения положительного результата в ПА. В Части 2 будет оценено, (i) является ли применение иптакопана 50 мг b.i.d. эффективным и безопасным в качестве дополнительной терапии к ММФ/МПС плюс схема снижения дозы кортикостироида, и (ii) является ли применение иптакопана 200 мг b.i.d. эффективным и безопасным в качестве дополнительной терапии к ММФ/МПС без использования кортикостероидов по сравнению с применением иптакопана, соответствующего плацебо + ММФ/МПС + схема снижения дозы кортикостироида. После подтверждения соответствия критериям для зачисления в исследование примерно 160 пациентов будут рандомизированы в соотношении 3:7:6 соответственно в одну из трех групп лечения, чтобы обеспечить адекватную мощность для всех сравнений в первичном анализе. Активная терапия в контрольной группе такая же, как и в Части 1, и контрольные пациенты из обеих частей будут объединены в первичный анализ для достижения большей мощности. Часть 2 состоит из периода первичного обследования, который может длиться максимум 6 недель. Период двойного слепого лечения будет продолжаться до 52-ой недели в Части 2.

Обоснование плана исследования

Это исследование, состоящее из двух частей, представляет собой адаптивное, дозоопределяющее, рандомизированное, двойное слепое, параллельное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, в котором оценивают эффективность и безопасность иптакопана в дополнение к иммуносупрессивному лечению микофенолата мофетилом (ММФ) или микофенолятом натрия (МПС) как в сочетании с кортикостероидами, так и в качестве альтернативы им, у пациентов с активным ВН (класс III или IV по ISN/RPS, с сопутствующими признаками класса V или без них).

Исследуемая популяция

Исследуемая популяция будет состоять из 240 рандомизированных участников, состоящих из пациентов с ВН, мужского и женского пола, в возрасте 18 лет и старше, перенесших биопсию почек в течение 3 месяцев до первичного обследования, показавшего ВН класса III или IV по ISN/RPS, с сопутствующими признаками класса V или без них. Повторная биопсия почек будет необходима для проверки ВН в качестве основной причины обострения и исключения других факторов, таких как рубцевание, инфекция и токсичность лекарств, если прошло более 3 месяцев с момента последней биопсии. Пациенты, включенные в Часть 1 и Часть 2 данного исследования, должны иметь доказательства активного нефрита, как это определено по UPCr (на основе 24-часового сбора мочи) $\geq 1,5$

г/г (подтверждено при 2 отдельных или последовательных посещениях), положительному показателю гематурии (не связанному с менструацией или ИМП), требующие лечения по иммуносупрессивной схеме на основе МПА в соответствии с местным стандартом лечения (SoC).

5 Критерии включения

Участники, пригодные для зачисления в данное исследование, должны отвечать всем следующим критериям. Все критерии, указанные ниже, относятся как к Части 1, так и к Части 2, если не указано иное.

1. Взрослые пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше на момент первичного обследования
2. Подписанное информированное согласие должно быть получено до участия в исследовании; пациенты должны иметь возможность свободно общаться с исследователем, понимать и соблюдать требования исследования
3. Однозначно положительный результат теста на ANA определяют по титру ANA $\geq 1:80$ (на основе иммунофлуоресценционного анализа на HEp-2 или по положительному результату эквивалентного иммуноферментного анализа) и/или положительного результата на антитела к dsDNA при первичном обследовании
4. Подтвержденный биопсией активный волчаночный нефрит в течение 3 месяцев первичного обследования, демонстрирующий волчаночный нефрит III или IV класса с сопутствующими признаками волчаночного нефрита V класса или без них. Если биопсия не была выполнена в течение 3 месяцев первичного обследования, повторная биопсия необходима для подтверждения того, что ВН является основной причиной обострения. Биопсия почек должна быть выполнена в период первичного обследования и после подтверждения того, что пациент соответствует всем другим критериям включения/исключения
5. Задokumentированное активное заболевание почек на момент первичного обследования, требующее начала терапии кортикостероидами в сочетании с ММФ/MPs. Активное заболевание почек определяют следующим образом:
 - Положительный результат на индикаторной полоске для определения гематурии (не связан с менструацией или ИМП)
 - Протеинурия (подтверждается при первичном обследовании и до рандомизации)
 - При первичном обследовании: UPCr $\geq 1,5$ г/г, взятый из первого утреннего мочеиспускания или 24-часового сбора мочи

- Перед рандомизацией: Подтверждение $UPCR \geq 1,5$ г/г, взятого из 24-часового сбора мочи в течение двух отдельных дней в пределах 10 дней до рандомизации
6. Расчетная СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (расчетную СКФ рассчитывают по формуле СКД-ЕРІ или модифицированной формуле MDRD в соответствии с конкретными этническими группами и местной практикой и рекомендациями)
7. Вакцинация против *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* требуется до начала исследуемого лечения. Если пациент не был ранее вакцинирован или если требуется вторичная вакцинация, вакцина должна быть введена в соответствии с местными нормативными актами не менее чем за 2 недели до первого введения исследуемого препарата. Если исследуемое лечение должно начаться раньше, чем через 2 недели после вакцинации, то необходимо проводить профилактическое лечение антибиотиками в течение не менее 2 недель после вакцинации.
8. Вакцинацию против инфекции *Haemophilus influenzae* необходимо проводить при ее наличии, в соответствии с местными нормативными актами, не менее чем за 2 недели до первого введения исследуемого препарата. Если исследуемое лечение должно начаться раньше, чем через 2 недели после вакцинации, то необходимо проводить профилактическое лечение антибиотиками в начале исследуемого лечения и продолжать его в течение не менее 2 недель после вакцинации.
9. Всем пациентам следует получать поддерживающую терапию, включая стабильный режим приема противомаларийных препаратов (например, гидроксихлорохина), если нет противопоказаний, ACEi или ARB в пределах либо утвержденной на местном уровне максимальной суточной дозы, либо максимально допустимой дозы (по мнению исследователя) при первичном обследовании, в соответствии с местной клинической практикой. Дозы должны оставаться стабильными на протяжении всего исследования.
10. Первая презентация или обострение волчаночного нефрита. Все участники с обострением ВН после предшествующего лечения циклофосфамидом могут быть включены в исследование. Участники, у которых развилось обострение ВН после лечения с использованием ММФ, могут быть включены, если лечащий врач считает, что участие в исследовании может принести пользу пациенту, с учетом дозы ММФ с кортикостероидами или без них, используемых в протоколе исследования
10. Все участники должны быть вакцинированы против COVID-19 до рандомизации в соответствии с местным SoC. Участники также должны пройти тест на COVID-19 в соответствии с местным SoC.

Основные критерии исключения

Участники, соответствующие любому из следующих критериев, не могут быть включены в данное исследование. Все критерии, указанные ниже, относятся как к Части 1, так и к Части 2, если не указано иное

1. Участники, которые, по мнению исследователя, ранее не отвечали на терапию ММФ/MP5, не будут включены в исследование.
2. Индукционная терапия циклофосфамидом в течение 3 месяцев до запланированного для данного исследования лечения; лечение ингибиторами кальциневрина в течение предыдущих 3 месяцев до первичного обследования
3. Наличие быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), определяемого по снижению расчетной СКФ на 50% в течение 3 месяцев до первичного обследования.
4. Почечная биопсия, показавшая интерстициальный фиброз/трубчатую атрофию (IF/TA) или гломерулосклероз свыше 50%, или характер которой, по мнению исследователя, исключает вероятный ответ на иммуносупрессивную терапию.
5. Пациенты, ранее лечившиеся иммуносупрессивными или другими иммуномодулирующими средствами, которые не считаются стандартом лечения волчаночного нефрита в течение предыдущего 1 года
6. Участники, получающие системные кортикостероиды (>5 мг/сутки преднизона или эквивалента) по показаниям, отличным от СКВ или ВН, например, острая астма, воспалительное заболевание кишечника.
7. Участники, получающие системные кортикостероиды для терапии СКВ или ВН, будут исключены, если они принимали более 10 мг/сутки преднизона (или эквивалента) в течение предыдущих 4 недель и более чем в среднем 20 мг/сутки в течение предыдущей 1 недели
8. Получение более общей дозы, эквивалентной 1000 мг, в виде внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном (кумулятивная доза) в течение 2 недель до включения в исследование (и при включении в исследование)
9. Предварительное лечение любым из следующих препаратов в течение 1 года до первичного обследования:
 - Азотистый иприт, хлорамбуцил, винкристин, прокарбазин, этопозид, абатацепт,
 - Лечение любой В-клеточной таргетной терапией
 - Лечение биологическим исследуемым средством
 - Лечение интерлейкин-6 таргетной терапией
10. Участники с текущими клиническими, рентгенографическими или лабораторными доказательствами активного или латентного туберкулеза; анамнезом активного туберкулеза в течение 2 лет до первичного обследования (даже при леченом заболевании);

по мнению исследователя и на основе соответствующей оценки имеющие риск реактивации туберкулезного процесса, что исключает использование традиционной иммуносупрессии

Исследуемое лечение

5 В Части 1 участники исследования будут рандомизированы на получение 200 мг b.i.d. иптакопана в качестве дополнения к SoC (ММФ/MPS + CS).

В Части 2 участники исследования будут рандомизированы для получения (i) 50 мг b.i.d. в качестве дополнения к стандартному лечению ВН (ММФ/MPS + CS) или (ii) 200 мг b.i.d. иптакопана + ММФ/MPS без кортикостероидов.

Начальная терапия

- 10 Рекомендуются следующие дозы ММФ/MPS для начальной терапии: ММФ 1,5-3 г/сутки перорально или MPS 1080 мг/сутки до 2160 мг/сутки перорально. Исследователь должен определить подходящую начальную дозу индивидуально для участника на основе учета ожидаемых клинической пользы и побочных явлений. Однако ожидается, что доза будет титрована до максимальной допустимой дозы в пределах рекомендуемого диапазона доз к
- 15 неделе 2. Во время включения в исследование и подтверждения соответствия пациентов критериям включения им следует начинать прием рекомендованной дозы ММФ или MPS плюс иптакопан/соответствующее плацебо и начинать схему снижения дозы кортикостероида/соответствующего плацебо. Снижение дозы ММФ/MPS допускается только в случае токсичности или непереносимости, а также по усмотрению исследователя.
- 20 В соответствии с рекомендациями, после 6 месяцев начального лечения с использованием ММФ или MPS доза ММФ может быть уменьшена или изменена по усмотрению исследователя и/или местного SoC.

- 25 Внутривенные кортикостероиды необходимо вводить всем пациентам во всех лечебных группах в общей суммарной дозе не выше 1000 мг IV метилпреднизолона или эквивалентного препарата в течение 2 недель после рандомизации и до начала схемы снижения пероральной дозы кортикостероида. Пероральные кортикостероиды будут разрешены до включения при дозе преднизолона/преднизона не выше 10 мг/сутки или эквивалентной ей в предыдущие 4 недели (не включает предшествующую внутривенную дозу кортикостероидов) и не более 20 мг/сутки в течение предыдущей 1 недели.
- 30 Принудительное снижение дозы пероральных кортикостероидов будет начато в 1-ый день при начальной дозе в зависимости от веса, как показано в таблице 1. Необходимо соблюдать заранее определенную, контролируруемую схему снижения дозы кортикостероидов (см. таблицу 1). Начиная с недели 13 и далее, целевая доза пероральных кортикостероидов для всех участников составляет 2,5 мг в сутки эквивалента преднизолона/преднизона.

Поддерживающая терапия

После окончания начального периода лечения и по решению исследователя доза ММФ может быть снижена до 1-2 г/сутки (MPS - до 720-1440 мг/сутки) в соответствии с местным стандартом лечения.

5 Продолжительность лечения

Запланированная продолжительность Части 1 и Части 2 составляет 52 недели (для каждой части). Участники могут быть досрочно отстранены от лечения из-за неприемлемой токсичности (сообщаемой как НЯ), прогрессирования заболевания и/или по усмотрению исследователя или участника.

10 Обоснование дозы и продолжительности лечения

В исследовании сначала исследуют лечебный эффект иптакопана 200 мг b.i.d. в дополнение к SoC по сравнению с SoC (Часть 1). Эта доза была выбрана на основе наименее чувствительного альтернативного биомаркера пути (анализ Wieslab); она обеспечивает ингибирование мишени > 90% более чем у 70% пациентов согласно результатам исследования FIN CLNP023X2101. Определение диапазона доз с дозами от 10 до 200 мг b.i.d. проводили в исследованиях фазы 2 в IgAN, С3G и PNH. На основе комплексной оценки ключевых биомаркеров, эффективности и безопасности в конечных точках была выбрана доза в 200 мг b.i.d., поскольку она показала наибольший терапевтический потенциал:

20 • В исследованиях на здоровых добровольцах (CLNP023X2101 и CLNP023X1102) иптакопан вводили 102 субъектам в однократной возрастающей дозе (SAD, от 10 до 400 мг) и многократной возрастающей дозе (MAD, от 10 до 200 мг b.i.d. в течение 2 недель). Результаты показали, что иптакопан хорошо переносится, имел высокую растворимость, хорошую проницаемость и быстрое всасывание. Не наблюдали смертельных исходов, серьезных нежелательных явлений (СНЯ) или нежелательных явлений (НЯ), ведущих к прекращению приема исследуемого препарата.

25 • Предварительные данные продолжающихся исследований PNH фазы 2 показывают, что пациенты с PNH, получавшие иптакопан 200 мг b.i.d., как в качестве дополнительной терапии к экулизумабу (CLNP023X2201), так и в качестве монотерапии (CLNP023X2204), имеют клинически значимые преимущества: большинство пациентов показали снижение уровня ЛДГ и улучшение уровня гемоглобина в отсутствие переливания эритроцитов (ККТ). Это было достигнуто путем контроля как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза. Кроме того, иптакопан был в целом безопасным и хорошо переносился в обоих исследованиях.

30

- Результаты промежуточного анализа продолжающегося исследования фазы 2 у пациентов с IgAN (CLNP023X2203) показали статистически значимый эффект доза-ответ иптакопана на UPCR через 90 дней, что было основной конечной точкой этого исследования. Клинически значимое снижение UPCR и стабильные/улучшающиеся уровни расчетной СКФ наблюдали для дозы 200 мг b.i.d. по сравнению с плацебо. Иптакопан продемонстрировал в общем хорошо переносимый профиль безопасности.
 - Результаты промежуточного анализа, полученные в ходе исследования фазы 2 у пациентов с С3G (CLNP023X2202), показали, что лечение иптакопаном при дозе 200 мг b.i.d. также хорошо переносилось этими пациентами и связано с 49%-ным снижением UPCR и стабилизацией расчетной СКФ на 12 недель.
- Если иптакопан 200 мг b.i.d. показывает клинически значимое действие в дополнение к SoC в части 1 (оценено в промежуточном анализе на 24-ой неделе или в повторном промежуточном анализе на 52-ой неделе), более низкая доза 50 мг b.i.d. в дополнение к SoC будет изучена в части 2. Описанные выше исследования по определению дозы предполагают, что доза 50 мг b.i.d. может находиться в динамическом диапазоне зависимости доза-воздействие для ключевых биомаркеров - UPCR и расчетной СКФ. Вместе с дозой 200 мг b.i.d. 50 мг b.i.d. даст информацию о широком диапазоне зависимости доза-воздействие при волчаночном нефрите.

Эффективность

- Полный почечный ответ (ППО)
- Частичный почечный ответ (ЧПД)
- Протеинурия, количественно определяемая соотношением белка к креатинину в моче (UPCR)
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ)
- Почечные обострения
- Оценка по шкале активности волчанки на Британских островах (BILAG) (BILAG-2004)
- Индекс активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K)
- Функциональная оценка утомляемости при терапии хронических заболеваний (FACIT-утомляемость)
- Дозирование кортикостероидов

Эквиваленты

Специалистам в данной области будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты.

Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения волчаночного нефрита (ВН) у субъекта, нуждающегося в нем, причем способ включает пероральное введение субъекту иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу вводят два раза в сутки (b.i.d.), чтобы таким образом лечить субъекта.
2. Способ по п. 1, где доза составляет примерно 50 мг два раза в сутки.
3. Способ по п. 1, где доза составляет примерно 100 мг два раза в сутки.
4. Способ по п. 1, где доза составляет примерно 200 мг два раза в сутки.
5. Способ любого из пп. 1-4, где способ дополнительно включает введение субъекту иммунодепрессанта.
6. Способ по п. 5, где иммунодепрессантом является микофенольная кислота (например, микофенолята мофетил (ММФ), микофенолят натрия (MPS)), циклофосамид (СУС), препарат антитела к В-клеткам или ингибитор кальциневрина (СNI).
7. Способ любого из пп. 1-6, где способ дополнительно включает введение субъекту кортикостероида.
8. Способ по п. 7, где кортикостероид вводят субъекту в соответствии со схемой снижения дозы.
9. Способ любого из пп. 1-8, где субъект достигает суточной дозы кортикостероидов <10 мг/сутки после схемы снижения дозы кортикостероидов.
10. Способ любого из пп. 1-8, где субъект достигает суточной дозы кортикостероидов 0 мг/сутки после схемы снижения дозы кортикостероида d.
11. Способ любого из пп. 1-6, где иммунодепрессант вводят без кортикостероида.
12. Способ любого из пп. 1-11, где субъекта вакцинировали против *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.
13. Способ любого из пп. 1-12, где субъекта вакцинировали против *Haemophilus influenzae* до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.
14. Способ любого из пп. 1-13, где субъект дополнительно проходил поддерживающее лечение, где поддерживающее лечение выбрано из группы, состоящей из противомаларийной терапии (например, гидроксихлорохина), ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента и блокатора рецептора ангиотензина.
15. Способ любого из пп. 1-14, где лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение UPCR < 0,5 г/г у субъекта.

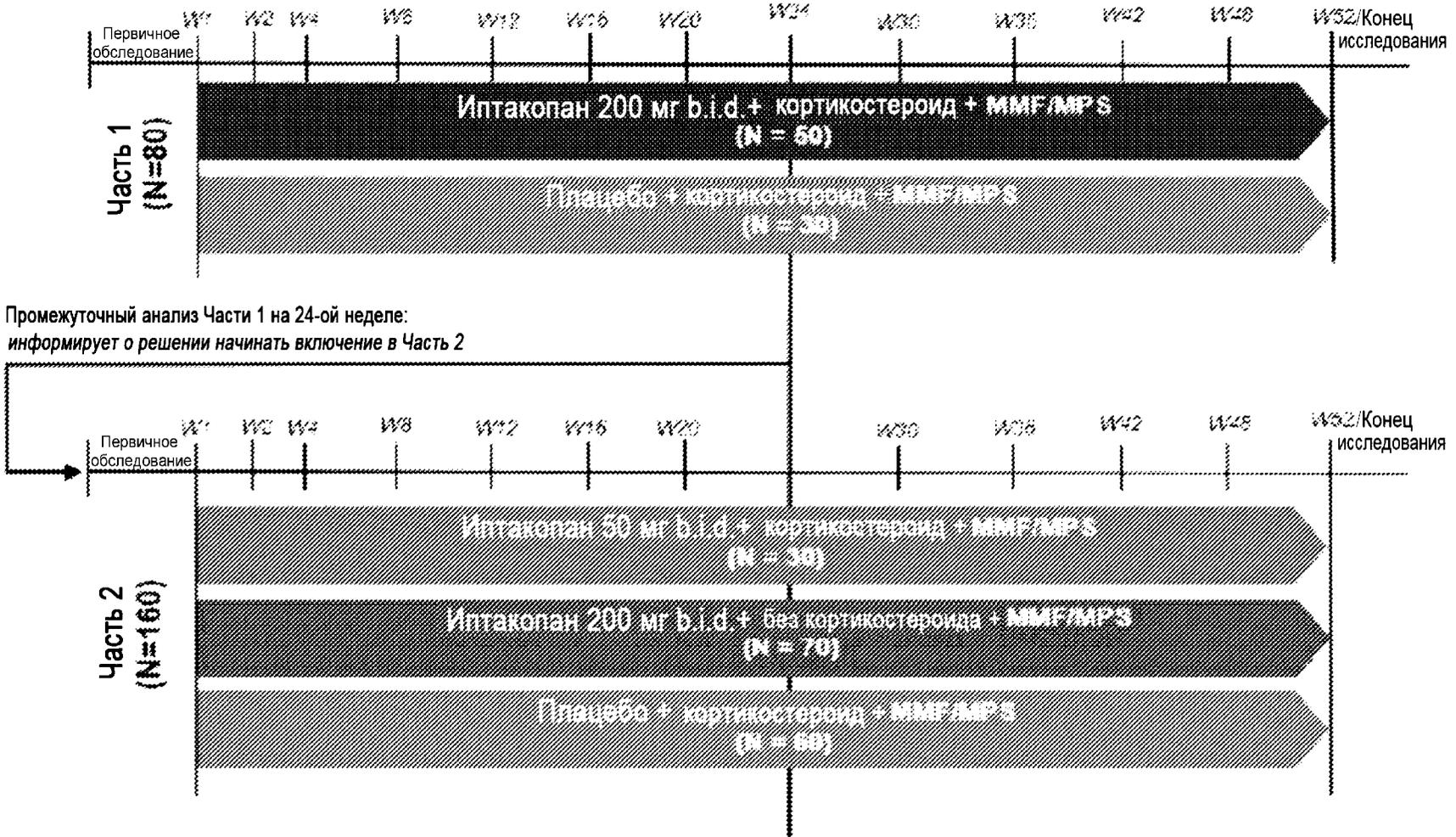
16. Способ любого из пп. 1-15, где лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение UPCr у субъекта, которое уменьшается на 50% по сравнению с показателем до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, уровень UPCr измеряют в образце, взятом из первого утреннего мочеиспускания или 24-часового сбора мочи.

17. Способ любого из пп. 1-16, где лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение расчетной СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м².

18. Способ любого из пп. 1-17, где лечение волчаночного нефрита (ВН) включает достижение показателя расчетной СКФ не менее 80% (например, не менее 85%) по сравнению с показателем до введения иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Иптакопан или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, где лечение включает пероральное введение субъекту иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), чтобы тем самым лечить субъекта.

20. Фармацевтический состав, содержащий иптакопан или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид иптакопана, для применения в лечении волчаночного нефрита у субъекта, например пациента, нуждающегося в этом, где фармацевтический состав необходимо вводить перорально в дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг иптакопана или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида иптакопана, каждую дозу необходимо вводить два раза в сутки (b.i.d.), например, примерно каждые 12 часов, чтобы таким образом лечить субъекта, например пациента.



ФИГ. 1