

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291225** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.07

(51) Int. Cl. *C07K 16/18* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.08

(54) **АНТИТЕЛО К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОМИЕЛИТА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА СО СПЕКТРАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

(31) 62/945,644

(72) Изобретатель:

(32) 2019.12.09

**Аллен Керстин, Янц Маркус, Ортиз
Стефан, О`Брайен Фанни (US)**

(33) US

(86) PCT/US2020/063781

(74) Представитель:

(87) WO 2021/118999 2021.06.17

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

**АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(57) Предусмотрены способы клинического лечения нейромиелиита зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) с применением антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.



¹ Все пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, будут получать равализумаб в открытой схеме в течение основного периода лечения. Основной период лечения заканчивается, когда все пациенты выполнили визит на неделе 26 или досрочно прекратили лечение, а затем выполнили визит в конце основного лечения (ЕОРТ). Исходя из оценочной скорости включения в исследование, основной период лечения для каждого пациента будет составлять от 26 недель до 2 лет (включительно).

² Долгосрочный дополнительный период начинается, когда все пациенты выполнили их визит ЕОРТ. Пациенты будут продолжать получать равализумаб в течение долгосрочного дополнительного периода продолжительностью до 2 лет или до тех пор, пока равализумаб не будет одобрен /или доступен (в соответствии с законодательством конкретной страны), в зависимости от того, что произойдет раньше.

³ Первичный анализ для заявки на регистрацию будет выполнен в конце основного периода лечения и будет предусматривать все доступные данные по эффективности, безопасности и РКРД/АДА, собранные за основной период лечения.

202291225

A1

A1

202291225

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574375EA/032

АНТИТЕЛО К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОМИЕЛИТА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА СО СПЕКТРАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/945644, поданной 9 декабря 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Содержание перечня последовательностей, поданного в электронном виде, в текстовом файле ASCII (имя: 710476_AX9-007PC_ST25_Sequence_Listing.txt; размер: 56,0 Кб; и дата создания: 8 декабря 2020 г.), включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD), в том числе нейромиелит зрительного нерва (NMO), также известный как болезнь Девика или синдром Девика, представляет собой класс редких тяжелых инвалидизирующих аутоиммунных воспалительных расстройств центральной нервной системы (ЦНС), которые преимущественно поражают зрительные нервы и спинной мозг, что часто приводит к слепоте, моно/пара/тетраплегии и дыхательной недостаточности. NMOSD характеризуется рецидивирующим течением заболевания, после которого выздоровление может быть неудовлетворительным вследствие постепенного накопления значительной неврологической инвалидности.

Клиническими отличительными признаками NMO являются острый неврит зрительного нерва и поперечный миелит, который часто поражает более трех уровней позвонков, описываемый как продольно-распространенный поперечный миелит (LETM). Эти клинические явления могут возникать либо одновременно, либо изолированно. Признаки и симптомы, связанные с поражениями за пределами зрительных нервов и спинного мозга, также могут возникать у пациентов с NMO, и отмечаются у приблизительно 15% пациентов. Клиническая картина NMO может быть весьма разнообразной и может ускользать от диагностики во время первого или даже второго приступа.

Аквапорин-4 (AQP4) представляет собой белок водного канала, экспрессируемый в ЦНС, главным образом астроцитами. Иммуноглобулин G (IgG) к AQP4, антитело, присутствующее у 65-88% пациентов с NMOSD, представляет собой первый биомаркер, который является специфичным для воспалительного демиелинизирующего расстройства ЦНС. Доклинические данные указывают на то, что AQP4-IgG индуцирует каскад системы комплемента, что приводит к воспалению и образованию комплементоопосредованного мембраноатакующего комплекса (MAC). Показано, что индуцируемый AQP4-IgG MAC

участвует в разрушении астроцитов и повреждении нейронов-свидетелей, однако его не наблюдали в присутствии ингибитора комплемента. После обнаружения NMO-IgG диагностические критерии NMO были пересмотрены в 2006 г. с целью включения тестирования специфичного для этого заболевания антитела.

В свете того факта, что NMO представляет собой расстройство, которое потенциально может привести к значительной инвалидности, способность распознавать и дифференцировать NMO и родственные расстройства от других демиелинизирующих расстройств важна с клинической точки зрения. Прогноз рецидивирующего NMO является неблагоприятным. Сообщается, что смертность от NMO в течение 5 лет составляет 30%; у 50% лиц имеется постоянная тяжелая инвалидность, связанная со зрением (слепота на один или оба глаза) или ходьбой (требуется инвалидное кресло). Большинство смертей происходит в результате нейрогенной дыхательной недостаточности, которая является вторичной по отношению к высокому поражению шейного отдела спинного мозга или ствола головного мозга. Частые ранние рецидивы указывают на неблагоприятный прогноз. Таким образом, предупреждение рецидивов является первостепенной терапевтической задачей.

Хотя недавно были одобрены варианты лечения NMO (в открытом исследовании у 14 пациентов с положительным в отношении AQP4-IgG заболеванием было доказано, что Soliris[®] (экулизумаб) приводил к снижению частоты рецидивов), стандартные варианты лечения по-прежнему предусматривают стероиды и другие иммуносупрессивные средства в качестве поддерживающих видов лечения на основании клинического опыта и консенсусного решения. Острые рецидивы NMO, как правило, лечат высокими дозами стероидов IV с замещением плазмы крови (PE), часто используемым в качестве экстренной терапии для лиц, которые характеризуются отсутствием ответа. В поддерживающих видах лечения против рецидивов в настоящее время используются иммунодепрессанты широкого спектра действия или селективные иммунодепрессанты В-лимфоцитов.

Из иммуносупрессивных средств, вероятно, наиболее часто для долговременной профилактики используются кортикостероиды, AZA, микофенолата мофетил и ритуксимаб. В зависимости от региональных медицинских вариантов вариант поддерживающих лекарственных препаратов для NMO может варьировать. В США варианты предусматривают кортикостероиды, AZA, MMF, ритуксимаб и митоксантрон, в то время как в Японии распространенными видами лечения являются кортикостероиды, в том числе преднизон для перорального применения или пульс-терапия высокими дозами стероидов (IV). У значительного числа пациентов (более 50%) будут продолжаться приступы, приводящие к дополнительным и постоянным неврологическим нарушениям и инвалидности. Учитывая серьезность заболевания и ограниченные варианты лечения, сохраняется значительная неудовлетворенная медицинская потребность в эффективном и безопасном лечении NMO.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе описаны материалы и способы лечения NMOSD (например, NMO). В частности, такие материалы и способы предусматривают ингибитор C5 (например, равулизумаб).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения нейромиелита зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:13, где аминокислотная последовательность содержит не более четырех аминокислотных замен в аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:13, и где аминокислотные замены не предусматривают лейцин 307 и серин 313, с обеспечением таким образом лечения NMOSD у субъекта. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO:8. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:13. В конкретном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), которая находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с $K_D \geq 10 \text{ нМ}$. В конкретном варианте осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или больше. В конкретном варианте осуществления субъект является положительным в отношении антитела к AQP4. В конкретном варианте осуществления у субъекта имелся по меньшей мере один приступ или рецидив за последние 12 месяцев. В конкретном варианте осуществления субъект имеет балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), равный 7 или меньше. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 вводят без дополнительных иммуносупрессивных терапевтических средств (IST). В конкретном варианте осуществления антитело к C5 вводят с по меньшей мере одним IST. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно IST выбрано из группы, состоящей из кортикостероида, азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), метотрексата (MTX) и такролимуса (TAC). В конкретном варианте осуществления субъект весит по

меньшей мере 40 кг. В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективная доза зависит от веса субъекта. В конкретном варианте осуществления субъект демонстрирует по меньшей мере один симптом NMOSD. В конкретном варианте осуществления субъект весит от 40 кг до менее 60 кг, и при этом (а) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 2400 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3000 мг. В конкретном варианте осуществления субъект весит от 60 до менее 100 кг, и при этом (а) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 2700 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3300 мг. В конкретном варианте осуществления субъект весит 100 кг или больше, и при этом (а) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 3000 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3600 мг. В конкретном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше в течение цикла введения. В конкретном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше, в течение цикла введения. В конкретном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание концентрации свободного C5, составляющей от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше. В конкретном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг, раз в восемь недель после цикла введения в течение до двух лет. В конкретном варианте осуществления антитело C5 или его антигенсвязывающий фрагмент составлены для внутривенного введения. В конкретном варианте осуществления пациента ранее не лечили ингибитором комплемента. В конкретном варианте осуществления цикл введения составляет в целом 26 недель лечения. В конкретном варианте осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента. В конкретном варианте осуществления субъект получает замещение плазмы крови (PE)/плазмаферез (PP), и при этом субъект необязательно получает дополнительную дозу равулизумаба, например 1200 до 1800 мг антитела к C5, в течение 4 часов после завершения PE/PP. В конкретном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается клинически значимое улучшение в отношении одного или нескольких клинических маркеров прогрессирования NMOSD после введения равулизумаба. В конкретном варианте осуществления клинические маркеры прогрессирования NMOSD выбраны из группы, состоящей из установленных во время исследования ARR, балла EDSS, EQ-5D, SF-36, HAI и OSIS.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 представлена схема общего дизайна клинического испытания, раскрытого в данном документе.

На фигуре 2 представлена таблица, в которой показан график проведения мероприятий (SoA) для клинического испытания, раскрытого в данном документе.

На фигуре 3 представлена таблица, в которой показан график проведения мероприятий (SoA) в течение периода оценки рецидива для клинического испытания, раскрытого в данном документе.

На фигуре 4 представлена таблица, в которой показана Расширенная шкала оценки степени инвалидизации по Куртцке.

На фигуре 5 представлена анкета и схема для шкалы EuroQoL с 5 параметрами (EQ-5D-3L).

На фигуре 6 представлена краткая форма опросника состояния здоровья (SF-36).

На фигуре 7 представлена анкета для индекса ходьбы Хаузера (HAI).

На фигуре 8 представлена схема для шкалы оптико-спинального нарушения (OSIS).

На фигуре 9 представлена таблица, в которой показана тяжесть рецидива, измеренная по шкале оптико-спинального нарушения.

На фигуре 10 представлена анкета для Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) - при скрининге/ оценке исходного уровня.

На фигуре 11 представлена анкета для Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) - сравнение с прошлым визитом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения нейромиеелита зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) у субъектов, нуждающихся в этом, посредством введения антитела, которое специфически связывает компонент 5 системы комплемента (C5). В определенных вариантах осуществления антитело, которое специфически связывается с C5, приводит к снижению скорости, с которой C5 расщепляется *in vivo* на C5a и C5b. В других вариантах осуществления антитело, которое специфически связывается с C5, связывается с одним или обоими фрагментами C5a и/или C5b. В любом из этих вариантов осуществления антитело, которое специфически связывается с C5, обеспечивает снижение уровня осуществления каскада системы комплемента в C5, обеспечивая таким образом снижение уровня высвобождения провоспалительных медиаторов и образования цитолитической поры.

В некоторых вариантах осуществления антитело, которое специфически связывается с C5, представляет собой равулизумаб или его фрагмент. Равулизумаб (также известный как BNJ441, ALXN1210 или Ultomiris[®]) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO:14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб описан в PCT/US 2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Равулизумаб селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b во время активации системы комплемента. Данное

ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (МАС) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Определения

Используемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, у которого имеется нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD)). Используемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми.

Используемая в данном документе фраза "требует постоянного замещения плазмы крови" для поддержания клинической стабильности относится к применению замещения плазмы крови у пациента на регулярной основе для лечения мышечной слабости по меньшей мере раз в 3 месяца в течение последних 12 месяцев.

Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, которое обеспечивает благоприятный эффект, например уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства. Благоприятный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным уровнем, т. е. улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, осуществленными перед началом терапии в соответствии со способом. Эффективное лечение может относиться к смягчению по меньшей мере одного симптома NMOSD.

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, уменьшение интенсивности, временное облегчение, снижение тяжести, задержку и/или смягчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, которое, как клинически доказано, обеспечивает смягчение по меньшей мере одного симптома NMOSD. Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

Используемые в данном документе термины "индуцирование" и "фаза индуцирования" используются взаимозаменяемо и обозначают первую фазу лечения в клиническом испытании.

Используемые в данном документе термины "поддержание" и "фаза поддержания" используются взаимозаменяемо и обозначают вторую фазу лечения в клиническом испытании. В определенных вариантах осуществления лечение продолжается при условии, что наблюдается клиническая польза, или до тех пор, пока не появляется неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания. Фаза поддержания в случае введения дозы равулизумаба может длиться от 6 недель до конца жизни субъекта.

В соответствии с другими вариантами осуществления фаза поддержания длится 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 недель или больше. В других вариантах осуществления фаза поддержания длится более чем 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182 недели. В соответствии с другими вариантами осуществления фаза поддержания длится более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 и больше лет. В определенных вариантах осуществления фаза поддержания длится в течение оставшейся части жизни субъекта.

В определенных вариантах осуществления многофазная схема введения дозы равулизумаба предусматривает третью фазу. Эта третья фаза используется, если пациент с NMOSD должен пройти процедуру экстренного вмешательства для поддержания клинической стабильности и предусматривает осуществление замещения плазмы крови/плазмафереза (PE/PP). В этой фазе после замещения плазмы крови вводится доза равулизумаба для восполнения лекарственного средства, утраченного при замещении плазмы крови/плазмаферезе. В соответствии с определенными вариантами осуществления требуется дополнительное введение дозы исследуемого лекарственного средства (или плацебо), если экстренная терапия на основе PE/PP предусмотрена в дни, когда введение дозы не осуществляется. В другом варианте осуществления, если инфузия при PE/PP предусмотрена в день введения дозы, это должно происходить до введения исследуемого лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, если PE/PP осуществляется во время незапланированных визитов для введения дозы, пациентам, получающим PE/PP, вводится дополнительная доза в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 часов после завершения сеанса PE/PP. В некоторых вариантах осуществления, если PE/PP осуществляется во время незапланированных визитов для введения дозы, пациентам, получающим PE/PP, вводится дополнительная доза в течение 4 часов после завершения сеанса PE/PP. В определенных вариантах осуществления количества дополнительной дозы могут варьировать или могут не варьировать в зависимости от PE/PP. В других вариантах осуществления, если PE/PP осуществляется во время запланированных визитов для введения дозы, плановое введение дозы проводится через 60 минут после завершения PE/PP. В некоторых вариантах осуществления между дополнительной дозой и плановой стандартной дозой не требуется никакого интервала.

В некоторых вариантах осуществления дополнительную дозу равулизумаба вводят в количестве от 1000 до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительную дозу равулизумаба вводят в количестве, составляющем приблизительно половину самой последней нагрузочной или поддерживающей дозы равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет от 2200 мг до 3000 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1000-1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет приблизительно 2400 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1200 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя

нагрузочная доза составляет 2400 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1200 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет приблизительно 2700 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет 2700 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет приблизительно 3000 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя нагрузочная доза составляет 3000 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя поддерживающая доза составляет приблизительно 3000 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если наиболее поддерживающая нагрузочная доза составляет 3000 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1500 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя поддерживающая доза составляет приблизительно 3300 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1800 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если наиболее поддерживающая нагрузочная доза составляет 3300 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1800 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если самая последняя поддерживающая доза составляет приблизительно 3600 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет приблизительно 1800 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления, если наиболее поддерживающая нагрузочная доза составляет 3600 мг равулизумаба, дополнительная доза составляет 1800 мг равулизумаба.

Используемый в данном документе термин "нагрузочная доза" относится к начальной дозе, вводимой пациенту. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2000-4000 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2100-2700 мг, 2400-3000 мг или 2700-3300 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2300-2500 мг, 2600-2800 мг или 2900-3100 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2400 мг, приблизительно 2700 мг или приблизительно 3000 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2400 мг, 2700 мг или 3000 мг равулизумаба. Нагрузочные дозы могут быть подобраны на основании веса тела.

В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим 40 кг или больше, но менее 60 кг, вводят 2100-2700 мг, 2300-2500 мг, приблизительно 2400 мг или 2400 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим 60 кг или больше, но менее 100 кг, вводят 2400-3000 мг, 2600-2800 мг, приблизительно 2700 мг или 2700 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим более 100 кг, вводят 2700-3300 мг,

2900-3100 мг, приблизительно 3000 мг или 3000 мг равулизумаба.

Используемые в данном документе термины "поддерживающая доза" или "фаза поддержания" относятся к дозе, вводимой пациенту после нагрузочной дозы. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2000-4000 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2800-3200 мг, 3100-3500 мг или 3400-3800 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 2900-3100 мг, 3200-3400 мг или 3500-3700 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3000 мг, приблизительно 3300 мг или приблизительно 3600 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг равулизумаба. Поддерживающие дозы могут быть подобраны на основании веса тела.

В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим 40 кг или больше, но менее 60 кг, вводят 2800-3200 мг, 2900-3100 мг, приблизительно 3000 мг или 3000 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим 60 кг или больше, но менее 100 кг, вводят 3100-3500 мг, 3200-3400 мг, приблизительно 3300 мг или 3300 мг равулизумаба. В некоторых вариантах осуществления пациентам с весом тела, составляющим более 100 кг, вводят 3400-3800 мг, 3500-3700 мг, приблизительно 3600 мг или 3600 мг равулизумаба.

Используемый в данном документе термин "минимальный уровень в сыворотке крови" относится к наиболее низкому уровню, на котором средство (например, антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент) или лекарственный препарат присутствуют в сыворотке крови. В отличие от этого, термин "пиковый уровень в сыворотке крови" относится к наиболее высокому уровню средства в сыворотке крови. Термин "средний уровень в сыворотке крови" относится к среднему уровню средства в сыворотке крови за период времени.

В одном варианте осуществления описанные схемы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 150 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела

к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 250 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 50 мкг до 250 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. В одном варианте осуществления, например, антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления лечение, описанное в данном документе, обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99% в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99,5% в течение всего периода лечения.

Термин "ингибирование терминальных компонентов системы комплемента"

относится к ингибированию поздней стадии каскада системы комплемента. В одном варианте осуществления ингибирование терминальных компонентов системы комплемента относится к ингибированию расщепления компонента 5 системы комплемента ("C5") конвертазой C5 на C5a и C5b.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, область VH/VL, или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Антитело, например, может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, антитело верблюдовых, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, аффитело, нанотело или доменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или может представлять собой антитело, которое было изменено с помощью технологии белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Антитело может содержать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Из уровня техники известны многочисленные такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

C5-связывающие белки

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, область VH/VL, или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Антитело может представлять собой, например, человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, аффитело, нанотело или доменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD или IgE. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или может представлять собой антитело, которое было изменено с помощью технологии белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Антитело может содержать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Из уровня техники известны такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает

искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

Антитела к C5, описанные в данном документе, связываются с компонентом C5 системы комплемента (например, C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Антитела к C5 (или домены VH/VL, полученные из них), подходящие для применения в способах, описанных в данном документе, могут быть созданы с применением способов, известных из уровня техники. В качестве альтернативы, можно применять известные в данной области техники антитела к C5. Также можно применять антитела, которые конкурируют за связывание с C5 с любым из известных в данной области техники антител.

Экулизумаб (также известный как Soliris®) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 10 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Экулизумаб описан в PCT/US 2007/006606, идеи которого включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления антитело к C5 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VH экулизумаба, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VL экулизумаба, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и VL, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Равулизумаб (также известный как BNJ441, ALXN1210 или Ultomiris®) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб описан в PCT/US 2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки. Равулизумаб селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b в ходе активации системы комплемента. Данное ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VH

равулизумаба, содержащей последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VL равулизумаба, содержащей последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, имеющие аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело BNJ421, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 (также известный как ALXN1211) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области BNJ421. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VH BNJ421, содержащей последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VL BNJ421, содержащей последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и VL, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Точные границы CDR определялись различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в переменной домене легкой цепи или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Chothia et al., Nature, 342:877-83, 1989. Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой и тяжелой цепей могут быть определены с помощью комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления данные области могут называться "CDR согласно комбинированному

определению Kabat и Chothia". Thomas и соавт. (Mol. Immunol., 33:1389-401, 1996) иллюстрируют идентификацию границ CDR согласно определениям Kabat и Chothia.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 7086, описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат область VH антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:27, и область VL антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:28.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 8110, также описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области антитела 8110. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит область VH антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 35, и область VL антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 36.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 305LO5, описанное в US 2016/0176954A1. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит область VH антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 43, и область VL антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело SKY59, описанное в работе Fukuzawa, T. et al. (Sci. Rep., 7:1080, 2017). В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело H4H12166PP, описанное в PCT/US2017/037226 и US2017/0355757A1. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области антитела H4H12166PP. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат область VH антитела H4H12166PP, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:47, и область VL антитела H4H12166PP, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:48. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:50.

В одном варианте осуществления пациента лечат экулизумабом, а затем переводят на лечение антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59, антителом H4H12166PP или равулизумабом. В другом варианте осуществления пациента переводят с лечения антителом к C5 (например, экулизумабом, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом H4H12166PP) на лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) в течение курса лечения. В конкретном варианте осуществления пациента переводят с лечения экулизумабом на лечение равулизумабом в течение курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: GHIFSNIYWIQ (SEQ ID NO:19). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR2 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: EILPGSGHTEYTENFKD (SEQ ID NO:18). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVP SRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 8).

Антитело к C5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько

(например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен по сравнению с нативной константной областью Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Замены могут приводить к повышению аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с FcRn при pH 6,0, при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, повышает ли одна или несколько замен в константной области Fc антитела аффинность константной области Fc к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и проиллюстрированы в демонстрационных примерах (PCT/US 2015/019225 и патент США № 9079949, раскрытия каждого из которых включены в данный документ посредством ссылки в во всей своей полноте).

Замены, которые обеспечивают повышение аффинности связывания константной области Fc антитела к FcRn известны из уровня техники и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E, описанную Dall'Acqua, W. и соавт. (J. Biol. Chem., 281:23514-24, 2006); (2) замены M428L или T250Q/M428L, описанные в работе Hinton, P. et al. (J. Biol. Chem., 279:6213-6, 2004) и Hinton, P. et al. (J. Immunol., 176:346-56, 2006); и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A, описанные в работе Petkova, S. et al. (Int. Immunol., 18:1759-69, 2006). Также были описаны дополнительные пары замен: P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al., J. Biol. Chem., 282:1709-17, 2007, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 255 согласно EU на валин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 309 согласно EU на аспарагин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 312 согласно EU на изолейцин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 386 согласно EU.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, девяти, восьми, семи, шести, пяти, четырех, трех или двух) аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с нативной константной областью, из которой он был получен. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434, каждый из которых указан согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc

содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США № 8088376.

В некоторых вариантах осуществления точное местоположение данных мутаций может быть смещено относительно положения нативной константной области Fc человека в связи с конструированием антител. Двойная замена 428L/434S при использовании в химерном Fc IgG2/4, например, может соответствовать 429L и 435S, как в вариантах M429L и N435S, обнаруженных в BNJ441 (равулизумабе) и описанных в патенте США № 9079949, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области содержит замену в положении аминокислоты 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 или 436 (нумерация согласно EU) по сравнению с нативной константной областью Fc человека. В некоторых вариантах осуществления замена выбрана из группы, состоящей из метионина вместо глицина в положении 237; аланина вместо пролина в положении 238; лизина вместо серина в положении 239; изолейцина вместо лизина в положении 248; аланина, фенилаланина, изолейцина, метионина, глутамина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 250; фенилаланина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 252; треонина вместо серина в положении 254; глутаминовой кислоты вместо аргинина в положении 255; аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или глутамин в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина серина, треонина или валина вместо пролина в положении 257; гистидина вместо глутаминовой кислоты в положении 258; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 265; фенилаланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 270; аланина или глутаминовой кислоты вместо аспарагина в положении 286; гистидина вместо треонина в положении 289; аланина вместо аспарагина в положении 297; глицина вместо серина в положении 298; аланина вместо валина в положении 303; аланина вместо валина в положении 305; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамин, аргинина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 307; аланина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, метионина, пролина, глутамин или треонина вместо валина в положении 308; аланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина или аргинина вместо лейцина или валина в положении 309; аланина, гистидина или изолейцина вместо глутамин в положении 311; аланина или гистидина вместо аспарагиновой кислоты в положении 312; лизина или аргинина вместо лейцина в положении 314; аланина или гистидина вместо аспарагина в положении 315; аланина вместо лизина в положении 317; глицина вместо аспарагина в положении 325; валина вместо изолейцина в положении 332; лейцина вместо лизина в положении 334; гистидина вместо лизина в положении 360; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 376; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 380; аланина вместо глутаминовой

кислоты в положении 382; аланина вместо аспарагина или серина в положении 384; аспарагиновой кислоты или гистидина вместо глицина в положении 385; пролина вместо глутамина в положении 386; глутаминовой кислоты вместо пролина в положении 387; аланина или серина вместо аспарагина в положении 389; аланина вместо серина в положении 424; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, аспарагина, пролина, глутамина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 428; лизина вместо гистидина в положении 433; аланина, фенилаланина, гистидина, серина, триптофана или тирозина вместо аспарагина в положении 434 и гистидина вместо тирозина или фенилаланина в положении 436, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

Подходящие антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептидную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 14, и/или полипептидную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 11. В качестве альтернативы, антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептидную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 20, и/или полипептидную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 11.

В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в иных случаях при физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации (KD), которая составляет по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В некоторых вариантах осуществления KD антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 нМ (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ.

В других вариантах осуществления $[(K_D \text{ антитела к C5 при pH 6,0 при } 25^\circ\text{C}) / (K_D \text{ антитела к C5 при pH 7,4 при } 25^\circ\text{C})]$ составляет более 21 (например, более 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 или 8000).

Способы определения того, связывается ли антитело с белковым антигеном, и/или аффинности антитела к белковому антигену известны из уровня техники. Связывание антитела с белковым антигеном, например, можно обнаружить и/или рассчитать количественно с применением разнообразных методик, таких как без ограничения вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, способ поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, в системе BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй,

Нью-Джерси) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) (Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne, B. et al., J. Immunol. Meth., 160:191-8, 1993; Jönsson, U. et al., Ann. Biol. Clin., 51:19-26, 1993; и Jönsson, U. et al., Biotechniques, 11:620-7, 1991). Кроме того, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) представлены в демонстрационных примерах.

Используемый в данном документе термин " k_a " относится к константе скорости ассоциации антитела с антигеном. Термин " k_d " относится к константе скорости диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген. Термин " K_D " относится к равновесной константе диссоциации для взаимодействия антитело-антиген. Равновесная константа диссоциации выводится из соотношений кинетических констант скоростей $K_D = k_d/k_a$. Такие определения предпочтительно определяют при 25°C или 37°C (см. демонстрационные примеры). Кинетика связывания антитела с C5 человека, например, может быть определена при pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 и 6,0 посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на приборе BIAcore 3000 с применением способа с использованием антител к Fc для иммобилизации антитела.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент блокируют образование или активность активных фрагментов C5a и/или C5b белка C5 (например, белка C5 человека). Благодаря такому эффекту блокирования антитела ингибируют, например, провоспалительные эффекты C5a и образование мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 на поверхности клетки.

Способы определения того, ингибирует ли конкретное антитело, описанное в данном документе, расщепление C5, известны из уровня техники. Ингибирование компонента C5 системы комплемента человека может приводить к снижению способности системы комплемента к лизису клеток в биологических жидкостях организма субъекта. Такие снижения способности системы комплемента, присутствующей в биологической(биологических) жидкости(жидкостях) организма, к лизису клеток можно измерить с помощью способов, известных из уровня техники, как, например, с помощью традиционного анализа гемолиза, такого как анализ гемолиза, описанный в работе Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunology, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139, или традиционного варианта такого анализа, такого как способ с использованием гемолиза куриных эритроцитов (Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004). Способы определения того, ингибирует ли соединение-кандидат расщепление C5 человека на формы C5a и C5b, известны из уровня техники (Evans, M. et al., Mol. Immunol., 32:1183-95, 1995). Концентрация и/или физиологическая активность C5a и C5b в биологической жидкости могут быть измерены, например, с помощью способов, известных из уровня техники. Для C5b можно применять анализы гемолиза или анализы на растворимый C5b-9, как обсуждается в данном документе. Также можно применять другие анализы, известные из уровня техники. С применением анализов этих или других подходящих типов можно подвергать скринингу средства-кандидаты,

способные ингибировать компонент C5 системы комплемента человека.

Иммунологические методики, такие как без ограничения ELISA, можно использовать для измерения концентрации белка C5 и/или его продуктов расщепления для определения способности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать преобразование C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления измеряют образование C5a. В некоторых вариантах осуществления для обнаружения образования терминальных компонентов системы комплемента применяют антитела, специфичные к неоэпиптопу C5b-9.

В некоторых вариантах осуществления активность C5 или ее ингибирование оценивают количественно с применением анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности системы комплемента, активируемой по классическому пути, в сыворотке крови. Данный тест представляет собой анализ лизиса, в котором используют эритроциты, сенсibilизированные антителами, в качестве активатора системы комплемента по классическому пути и различные разведения тестируемой сыворотки крови для определения количества, необходимого для обеспечения 50% лизиса (CH50). Процентную степень гемолиза можно определить, например, с помощью спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает косвенную меру образования терминального комплекса системы комплемента (ТСС), поскольку сам ТСС непосредственно отвечает за измеряемую степень гемолиза.

Ингибирование в той мере, в какой оно относится к активности терминальных компонентов системы комплемента, например, предусматривает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижение активности терминальных компонентов системы комплемента по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в аналогичных условиях и при эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование, как используется в данном документе, относится к ингибированию указанной активности (например, активности терминальных компонентов системы комплемента) на по меньшей мере 40% (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с CDR экулизумаба (т. е. SEQ ID NO: 1-6), но при этом сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) от ингибирующей активности экулизумаба в отношении системы комплемента.

Антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим по меньшей мере 20 дней (например, по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 дней). В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим по меньшей мере 40

дней. В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим примерно 43 дня. В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим 39-48 дней. Способы измерения периода полужизни антитела в сыворотке крови известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, характеризуются периодом полужизни в сыворотке крови, на по меньшей мере 20% (например, по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500%) превышающим период полужизни экулизумаба в сыворотке крови, например, при измерении в одной из модельных систем на мышах, описанных в демонстрационных примерах (например, в модельной системе на мышах с дефицитом C5/NOD/SCID или мышах, трансгенных по hFcRn).

В одном варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и антитела, описанные в данном документе. Термин "связывается с тем же эпитопом" в отношении двух или более антител означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определяемым с помощью данного способа. Методики определения того, связываются ли антитела с "тем же эпитопом на C5", что и антитела, описанные в данном документе, включают, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновские анализы кристаллов комплексов антиген:антитело, которые обеспечивают атомное разрешение эпитопа, и масс-спектрометрия водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы предусматривают мониторинг связывания антитела с пептидными фрагментами антигена или мутантными вариантами антигена, где утрата связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в пределах последовательности антигена часто считается указанием на то что он является компонентом эпитопа. Кроме того, также можно применять способы вычислительной комбинаторики для картирования эпитопов. В основе этих способов лежит способность антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных фэг-дисплейных библиотек пептидов. Ожидается, что антитела, содержащие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, 2 и 3, связываются с одним и тем же эпитопом.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. То, конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т. е. то, ингибирует ли одно антитело связывание другого антитела с мишенью и в какой степени это происходит, можно определить с применением известных экспериментов по конкуренции. В определенных вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует его связывание с мишенью на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Уровень

ингибирования или конкуренции может отличаться в зависимости от того, какое антитело представляет собой "блокирующее антитело" (т. е. холодовое антитело, которое инкубируется с мишенью первым). Конкурирующие антитела связываются с тем же эпитопом, перекрывающимся эпитопом или смежными эпитопами (например, как свидетельствует стерическое несоответствие).

Антитела к С5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены с применением разнообразных методик, известных в данной области техники. Моноклональные антитела могут быть получены с помощью различных методик, известных специалистам в данной области техники. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного требуемым антигеном, иммортализируют, обычно путем слияния с клеткой миеломы (Köhler, G. & Milstein, C., Eur. J. Immunol., 6:511-9, 1976). Альтернативные способы иммортализации включают трансформацию с помощью вируса Эпштейна-Барр, онкогенов или ретровирусов или других способов, хорошо известных из уровня техники. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу в отношении продуцирования антител требуемой специфичности и аффинности к антигену, а выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, может быть повышен с помощью различных методик, в том числе инъекции в брюшную полость позвоночного хозяина. В качестве альтернативы, могут быть выделены последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека (Huse, W. et al., Science, 246:1275-81, 1989).

Композиции

Предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие равулизумаб, отдельно или в комбинации с профилактическими средствами, терапевтическими средствами и/или фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции, содержащие равулизумаб, предусмотренные в данном документе, предназначены для применения без ограничения для диагностики, обнаружения или мониторинга расстройства, для предупреждения, лечения, контроля или уменьшения интенсивности расстройства или одного или нескольких его симптомов и/или для исследований. Состав фармацевтических композиций либо в отдельности, либо в комбинации с профилактическими средствами, терапевтическими средствами и/или фармацевтически приемлемыми носителями известен специалистам в данной области техники.

В одном варианте осуществления композиция содержит антитело к С5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельной области легкой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело к С5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ

ID NO: 14 и 11 соответственно.

Композиции могут быть составлены в виде фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения или предупреждения NMOSD. Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым и всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми, и включает их. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции могут быть составлены в соответствии со стандартными способами. Получение фармацевтических составов является хорошо разработанной областью техники и дополнительно описано например, в Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition (ISBN: 091733096X). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде буферного раствора с подходящей концентрацией, и быть подходящей для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80 °C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения в течение периода до 2 лет (например, в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1 ½ года или 2 лет) при 2-8°C (например, при 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4 °C).

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Эти формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, например, могут находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, путем внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). Термины "парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные фразы, используемые в данном документе, относятся к

способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрικοжную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, внутричерепную, интракаротидную и интратермальную инъекцию и инфузию. В одном варианте осуществления антитела составляют для внутривенного введения.

Иллюстративный не ограничивающий диапазон терапевтически или профилактически эффективного количества равулизумаба или других антител к C5, таких как экулизумаб, BNJ 421, 7086, 8110, SKY59 и H4H12166PP, предусмотренных в данном документе, составляет 600-5000 мг, например, 900-2000 мг. Следует отметить, что значения дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, которое подлежит смягчению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения дозы могут быть скорректированы с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего композиции или контролирующего их введение, и что диапазоны дозировок, указанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предполагают ограничения объема или практического применения заявляемых способов.

Способы лечения нейромиеелита зрительного нерва

В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъектов, страдающих NMOSD, с помощью введения антитела, которое специфически связывается с C5. Используемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми. В определенных вариантах осуществления субъекты и/или пациенты представляют собой млекопитающих, в том числе, например, приматов, например людей, грызунов, зайцеобразных, верблюдовых, копытных, псовых и кошачьих. В некоторых вариантах осуществления субъектами или пациентами, страдающими NMOSD, описанными в данном документе, являются люди.

NMOSD характеризуется рецидивирующим течением заболевания, после которого выздоровление может быть неудовлетворительным вследствие постепенного накопления значительной неврологической инвалидности. Нейромиеелит зрительного нерва (NMO), также известный как болезнь Девика или синдром Девика, представляет собой часть NMOSD и является редким тяжелым инвалидизирующим аутоиммунным воспалительным расстройством центральной нервной системы (ЦНС), которое преимущественно поражает зрительные нервы и спинной мозг, что часто приводит к слепоте, моно/пара/тетраплегии и дыхательной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления NMO характеризуется наличием антител NMO-IgG, направленных на аквапорин 4 (антитело к AQP4). В некоторых вариантах

осуществления у подгруппы пациентов с NMO имеются антитела к AQP4⁺. В другом варианте осуществления подгруппа пациентов с NMO является положительной по антителам к MOG (миелиновый олигодендроцитный гликопротеин).

В некоторых вариантах осуществления аутоантитела к AQP4 обнаруживаются у пациентов с симптомами, подобными NMO, которые не соответствуют клиническим требованиям для постановки диагноза NMO. В некоторых вариантах осуществления одним из условий для постановки диагноза NMO является рецидивирующее и одновременное воспаление зрительного нерва и спинного мозга.

В некоторых вариантах осуществления NMOSD охватывает ограниченные формы болезни Девика, такие как единичный или рецидивирующий случай продольно-распространенного миелита, и двусторонний одновременный или рецидивирующий неврит зрительного нерва. В некоторых вариантах осуществления NMOSD включает азиатский оптико-спинальный MS (OSMS) или AQP4⁺ OSMS. В некоторых вариантах осуществления NMOSD дополнительно включает продольно-распространенный миелит или неврит зрительного нерва, ассоциированные с системным аутоиммунным заболеванием, и неврит зрительного нерва или миелит, ассоциированные с поражениями в определенных областях головного мозга, таких как гипоталамус, перивентрикулярное ядро и ствол головного мозга.

В определенных вариантах осуществления лечение NMOSD предусматривает уменьшение интенсивности или нормализацию одного или нескольких симптомов, ассоциированных с NMOSD. Симптомы, ассоциированные с NMOSD, включают нарушение зрения, снижение остроты зрения, дефекты поля зрения, потерю цветового зрения, дисфункцию спинного мозга, мышечную слабость, снижение чувствительности и потерю контроля над мочевым пузырем или кишечником.

В других вариантах осуществления лечение NMOSD предусматривает улучшение в отношении клинического маркера прогрессирования NMOSD. Эти маркеры включают, например, время до рецидива, среднегодовую частоту рецидивов (ARR), балл по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS), модифицированную шкалу Рэнкина (mRS), качество жизни (ED-5D), индекс ходьбы Хаузера (HAI), изменение остроты зрения по таблице Снеллена и тяжесть рецидива по шкале оптико-спинального нарушения (OSIS).

Рецидив NMOSD подтверждается симптомами NMOSD, возникающими у субъекта, у которого ранее интенсивность симптомов успешно уменьшалась. Рецидив проявляется появлением или ухудшением симптомов, ассоциированных со зрением или чувствительностью. Изменения зрения, которые ассоциированы с рецидивом NMOSD, включают быстрое появление боли в глазах, нечеткость зрения, нарушение цветовосприятия, отсутствие поля зрения, пятна или точки в поле зрения, мигающие или мерцающие огоньки в поле зрения, трудности с фокусировкой, трудности с чтением и ощущение неправильности поля зрения. Изменения ощущений, которые ассоциированы с рецидивом NMOSD, включают боль, покалывание, онемение в области рук, ног или лица,

сонливость, потерю чувства положения в пространстве, потерю чувствительности в конечностях, легкое прикосновение является болезненным, одежда или постельное белье вызывают болевые ощущения, и субъект не способен обнаружить повреждение в отношении субъекта. Среднегодовая частота рецидивов (ARR) представляет собой среднее количество рецидивов в год.

В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имелось три или более рецидивов в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMO, имелось 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или больше рецидивов в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, ARR составляла 1,0 или больше в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, ARR составляла по меньшей мере 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 или больше в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба.

Инвалидность может быть оценена на основе баллов EDSS, с помощью которых сравнивается изменение по сравнению с исходным уровнем в двух группах лечения. Расширенная шкала оценки степени инвалидизации по Куртцке (EDSS) представляет собой способ количественной оценки инвалидизации при рассеянном склерозе. EDSS заменила предыдущие шкалы оценки статуса инвалидизации, используемые при рассеянном склерозе (MS). С помощью EDSS инвалидность количественно оценивалась по восьми функциональным системам (FS) и она позволяет неврологам присваивать балл функциональной системы (FSS) по каждой из них. К функциональным системам относятся пирамидная, мозжечковая, ствола головного мозга, сенсорная, кишечника и мочевого пузыря, зрительная, церебральная и другие. Значения EDSS от 1,0 до 4,5 относятся к людям с MS, которые полностью подвижны. Значения EDSS от 5,0 до 9,5 определяются нарушением ходьбы. Инвалидность также должна оцениваться на основе балла mRS, с помощью которого сравнивается изменение по сравнению с исходным уровнем в двух группах лечения. Балл mRS оценивается лечащим врачом в определенные в протоколе моменты времени.

В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл EDSS, составляющий по меньшей мере 1,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл EDSS, составляющий по меньшей мере 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 или больше в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл EDSS от 1,0 до 7,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл HAI, составляющий по меньшей мере 2,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта,

которого лечат от NMOSD, имеется балл HAI, составляющий по меньшей мере 0,0, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 или 9,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл HAI от 0,0 до 8,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл mRS, составляющий по меньшей мере 0,0 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл mRS, составляющий по меньшей мере 0,0, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 или больше в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат от NMOSD, имеется балл mRS от 0,0 до 2,5 в течение 24-месячного периода до введения равулизумаба.

Качество жизни (QOL) может быть оценено с помощью опросников самооценки пациентов EQ-5D и SF-36 в определенные в протоколе моменты времени. Образец анкеты для EQ-5D показан на фигуре 5. EUROQOL (EQ-5D) представляет собой надежный и валидированный опросник о состоянии здоровья в 5 областях: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессивность, заполненный субъектом. Каждая область характеризуется 3 уровнями: уровень 1 (проблемы отсутствуют), уровень 2 (некоторые проблемы) и уровень 3 (чрезвычайные проблемы). EQ-5D назначается в день 1, недели 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 и 104 или ЕТ (визиты 2, 6, 8, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52 и 56 или ЕТ). Клинически значимое улучшение EQ-5D пациента отражается в виде повышения балла после 26 недель лечения. Образец анкеты для SF-36 показан на фигуре 5.

Двигательная функция может быть оценена, например, по шкале HAI. Острота зрения может быть оценена, например, с использованием таблицы Снеллена. Тяжесть рецидива может быть оценена, например, с использованием шкалы оптико-спинального нарушения (OSIS). Баллы OSIS представлены в таблице 1.

В соответствии с определенными вариантами осуществления субъекты, которым вводили равулизумаб, демонстрируют увеличенный интервал времени между рецидивами NMOSD. В определенных вариантах осуществления у субъектов имеется период до рецидива, составляющий более 6 недель. В других вариантах осуществления период до рецидива составляет более 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102 или больше недель. В других вариантах осуществления период до рецидива составляет более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 и больше недель. В других вариантах осуществления период до рецидива составляет более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше лет. В других вариантах осуществления период до рецидива составляет от 6 до 52 недель, от 6 до 26 недель, от 6 до 10 недель, от 26 до 52 недель, от 1 года до 2 лет, от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет, или рецидив не возникает в течение жизни субъекта. В других вариантах осуществления период до рецидива составляет более 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102 или больше месяцев.

В соответствии с определенными вариантам осуществления курс лечения равулизумабом длится 108 недель. В соответствии с другими вариантами осуществления курс лечения длится 26-52, 26-78, 26-120, 26-130, 26-156, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 недель или больше. В других вариантах осуществления курс лечения длится более 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182 недель. В соответствии с другими вариантами осуществления курс лечения длится более 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 или больше лет. В определенных вариантах осуществления курс лечения длится в течение оставшейся части жизни субъекта.

В соответствии с определенными вариантами осуществления во время лечения один или несколько симптомов или баллов, ассоциированных с NMOSD, улучшаются в течение курса лечения и поддерживаются на улучшенном уровне в течение всего лечения. EDSS может улучшаться, например, через 26 недель после лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывает C5, и затем оставаться на улучшенном уровне в течение всего периода лечения, который может составлять, например, 52 недели лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывает C5. Одним из примеров терапевтического антитела, которое связывает C5, является равулизумаб.

В определенных вариантах осуществления первые признаки улучшения появляются через 26 недель после лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывает C5. В соответствии с другими вариантами осуществления первые признаки улучшения появляются через 1-26, 26-52, 52-78, 78-104, 104-130, 130-156, 156-182 или 182-208 недель после лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывает C5. В других вариантах осуществления первые признаки улучшения появляются на неделе 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182.

В соответствии с определенными вариантами осуществления первые признаки улучшения сохраняются в течение нескольких недель в течение лечения связывающим белком, который специфически связывает C5, таким как равулизумаб. В соответствии с определенными вариантами осуществления данное количество недель составляет по меньшей мере 26. В соответствии с другими вариантами осуществления данное количество недель составляет 1-26, 26-52, 52-78, 78-104, 104-130, 130-156, 156-182 или 182-208. В других вариантах осуществления данное количество недель составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если сохраняется первый признак улучшения, это означает, что показатель лечения NMOSD не снижается ниже значения первого признака улучшения. Показатель может продолжать улучшаться, и он по-прежнему будет определяться как сохранение первого признака улучшения.

В одном варианте осуществления антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день 1 цикла введения, один раз в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в восемь недель после цикла введения в течение дополнительного периода продолжительностью до двух лет (например, в дозе 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг).

В другом варианте осуществления антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления цикл введения составляет 26 недель. В другом варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В другом варианте осуществления лечение продолжают в течение жизни пациента-человека.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с NMOSD, включающий введение пациенту в течение цикла введения эффективного количества антитела к C5 (например, равулизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят: (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе, составляющей 2400 мг, для пациента, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг для пациента, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг, для пациента, вес которого составляет 100 кг или больше; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в дозе, составляющей 3000 мг, для пациента, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг, для пациента, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг, для пациента, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с NMOSD, включающий введение пациенту в течение цикла введения эффективного количества антитела к C5 (например, равулизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и константную область варианта человеческого Fc, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где константная область CH3 варианта человеческого Fc содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых расположен согласно нумерации EU, где антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят: (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе, составляющей 2400 мг, для пациента, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг, для пациента, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг,

или 3000 мг, для пациента, вес которого составляет 100 кг или больше; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в дозе, составляющей 3000 мг, для пациента, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг, для пациента, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг, для пациента, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг: а) однократно в день 1 цикла введения в дозе, составляющей 2400 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в дозе, составляющей 3000 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг: (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе, составляющей 2700 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в дозе, составляющей 3300 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 (например, равулизумаб) или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше: (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе, составляющей 3000 мг; и (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в дозе, составляющей 3600 мг.

В другом варианте осуществления пациента переводят с лечения одним ингибитором C5 на лечение другим ингибитором C5 в течение курса лечения. Различные антитела к C5 могут быть введены в течение отдельных периодов лечения. В одном варианте осуществления, например, предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется ассоциированное с системой комплемента расстройство (например, NMOSD, например, NMO), которого лечат экулизумабом, при этом способ включает досрочное прекращение лечения экулизумабом и перевод пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента (например, равулизумабом). В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется ассоциированное с системой комплемента расстройство, которого лечат равулизумабом, при этом способ включает досрочное прекращение лечения равулизумабом и перевод пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента.

Иллюстративные альтернативные ингибиторы комплемента включают без ограничения антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, малые молекулы, полипептиды, аналоги полипептидов, пептидомиметики, siRNA и аптамеры. В одном варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует один или несколько из компонентов системы комплемента C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, фактора D, фактора В, пропердина, MBL, MASP-1, MASP-2 или их биологически активных фрагментов. В другом варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует один или оба из проявления анафилактической активности,

ассоциированной с C5a, и/или сборки мембраноатакующего комплекса, ассоциированного с C5b. В другом варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента выбран из группы, состоящей из CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, фактора H, фактора яда кобры, FUT-175, компстатина и K76 COOH.

В другом варианте осуществления предусмотрены способы лечения пациента-человека, у которого имеется ассоциированное с системой комплемента расстройство, которого лечат экулизумабом, при этом способ включает досрочное прекращение лечения экулизумабом и перевод пациента на лечение альтернативным антителом к C5. В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется ассоциированное с системой комплемента расстройство, которого лечат равулизумабом, при этом способ включает досрочное прекращение лечения равулизумабом и перевод пациента на лечение альтернативным антителом к C5.

Иллюстративные альтернативные антитела к C5 включают без ограничения следующие: (i) экулизумаб, (ii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно, (iii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 27, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 28, (iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно, (v) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 35, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 36, (vi) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно, (vii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 44, и (viii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46.

В другом варианте осуществления пациента лечат равулизумабом, а затем переводят на лечение антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59, антителом H4H12166PP или экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента переводят с лечения антителом к C5 (например, экулизумабом, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом H4H12166PP) на лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) в течение курса лечения. В конкретном варианте осуществления пациента переводят с лечения экулизумабом на лечение равулизумабом в течение курса лечения.

В другом аспекте описанные схемы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 150 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 250 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 50 мкг до 250 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые

обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

В одном варианте осуществления антитело к C5-вводят (или оно предназначено для введения) в соответствии с конкретной клинической схемой введения дозы (например, при определенном количестве дозы и/или в соответствии с конкретной схемой введения дозы).

В другом варианте осуществления доза антитела к C5 зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг,

150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления схемы введения дозы корректируются для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят в дозе в миллиграммах на килограмм (мг/кг). Например, в одном варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 0,1 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,75 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,25 мг/кг, 1,50 мг/кг, 1,75 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,25 мг/кг, 2,50 мг/кг, 2,75 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,25 мг/кг, 3,50 мг/кг, 3,75 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,25 мг/кг, 4,50 мг/кг, 4,75 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,25 мг/кг, 5,50 мг/кг, 5,75 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,25 мг/кг, 6,50 мг/кг, 6,75 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,25 мг/кг, 7,50 мг/кг, 7,75 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,25 мг/кг, 8,50 мг/кг, 8,75 мг/кг, 9,0 мг/кг, 9,25 мг/кг, 9,50 мг/кг, 9,75 мг/кг, 10,0 мг/кг, 11,25 мг/кг, 11,50 мг/кг, 11,75 мг/кг, 12,0 мг/кг, 12,25 мг/кг, 12,50 мг/кг, 12,75 мг/кг, 13,0 мг/кг, 13,25 мг/кг, 13,50 мг/кг, 13,75 мг/кг, 14,0 мг/кг, 14,25 мг/кг, 14,50 мг/кг, 14,75 мг/кг, 15,0 мг/кг, 15,25 мг/кг, 15,50 мг/кг, 15,75 мг/кг, 16,0 мг/кг, 16,25 мг/кг, 16,50 мг/кг, 16,75 мг/кг, 17,0 мг/кг, 17,25 мг/кг, 17,50 мг/кг, 17,75 мг/кг, 18,0 мг/кг, 18,25 мг/кг, 18,50 мг/кг, 18,75 мг/кг, 19,0 мг/кг, 19,25 мг/кг, 19,50 мг/кг, 19,75 мг/кг, 20,0 мг/кг, 20,25 мг/кг, 20,50 мг/кг, 20,75 мг/кг, 21,0 мг/кг, 21,25 мг/кг, 21,50 мг/кг, 21,75 мг/кг, 22,0 мг/кг, 22,25 мг/кг, 22,50 мг/кг, 22,75 мг/кг, 23,0 мг/кг, 23,25 мг/кг, 23,50 мг/кг, 23,75 мг/кг, 24,0 мг/кг, 24,25 мг/кг, 24,50 мг/кг, 24,75 мг/кг или 25,0 мг/кг.

В одном варианте осуществления антитело к С5 вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежедневно. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят два раза в день. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель, один раз в восемь недель, один раз в девять недель, один раз в десять недель, один раз в одиннадцать недель или один раз в двенадцать недель. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят в нагрузочной дозе в день 1, затем в другой

поддерживающей дозе в день 15 и после этого раз в восемь недель.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. В одном варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, были вакцинированы против менингококковых инфекций за три года до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. В одном варианте осуществления пациенты, которые начинают лечение через менее чем две недели после получения менингококковой вакцины, получают лечение соответствующими профилактическими антибиотиками до двух недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, вакцинированы против серотипов менингококка A, C, Y, W135 и/или B.

В соответствии с настоящим изобретением могут использоваться общепринятые методики молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК, находящиеся в пределах компетентности в данной области техники. Такие методики в полном объеме объяснены в литературе. См., например, Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (в данном документе "Sambrook et al., 1989"); *DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II* (D. N. Glover ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed. 1984); *Nucleic Acid Hybridization* [B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)]; *Transcription And Translation* [B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)]; *Animal Cell Culture* [R. I. Freshney, ed. (1986)]; *Immobilized Cells And Enzymes* [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); F. M. Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994). Каждая из этих ссылок включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Если не указано иное, значения идентичности/сходства последовательностей, предусмотренные в данном документе, относятся к значениям, полученным с использованием пакета программ BLAST 2.0 с использованием параметров по умолчанию (Altschul, S. et al., *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-402, 1997, включенная посредством ссылки в полном объеме).

Используемый в данном документе термин "идентичность последовательностей" или "идентичность" в контексте двух полипептидных последовательностей предусматривает ссылку на остатки в двух последовательностях, которые являются одинаковыми при выравнивании с обеспечением максимального соответствия в

указанном окне сравнения. Если процент идентичности последовательности используется в отношении белков, признается, что положения остатков, которые не являются идентичными, часто отличаются консервативными аминокислотными заменами, при которых остатки аминокислот заменяются на остатки других аминокислот с аналогичными химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью) и поэтому не приводят к изменению функциональных свойств молекулы. Если последовательности различаются консервативными заменами, процент идентичности последовательностей может быть отрегулирован в сторону увеличения для обеспечения поправки на консервативную природу замены. Считается, что последовательности, отличающиеся такими консервативными заменами, характеризуются "сходством последовательностей" или "сходством". Средства такого регулирования известны специалистам в данной области техники (обычно они предусматривают оценку консервативной замены как частичного, а не полного ошибочного спаривания, с обеспечением таким образом повышения процента идентичности последовательностей). Таким образом, например, если идентичной аминокислоте присваивается оценка, составляющая единицу, а неконсервативной замене присваивается оценка, составляющая нуль, то консервативной замене присваивается оценка от нуля до единицы. Оценка консервативных замен рассчитывается, например, в соответствии с алгоритмом Meyers, E. and Miller, W. (Compute. Appl. Biosci., 4:11-7, 1988), например, как реализовано в программе PC/GENE (Intelligenetics, Маунтин-Вью, Калифорния, США). Каждая из этих ссылок включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый в данном документе термин "процент идентичности последовательностей" означает значение, определенное путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения, где часть полинуклеотидной последовательности в окне сравнения может содержать добавления или делеции (т. е. гэпы) по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит добавлений или делеций), с обеспечением оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент рассчитывается путем определения количества положений, в которых идентичное основание нуклеиновой кислоты или идентичный аминокислотный остаток встречаются в обеих последовательностях, с получением количества совпадающих положений путем деления количества совпадающих положений на общее количество положений в окне сравнения и умножения результата на 100 с получением процента идентичности последовательностей.

Термин "значительная идентичность" или "значительно идентичный" в контексте полинуклеотидных последовательностей означает, что полинуклеотид содержит последовательность, которая характеризуется 50-100% идентичностью последовательностей, например по меньшей мере 50% идентичностью последовательностей, по меньшей мере 60% идентичностью последовательностей, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по сравнению с эталонной последовательностью при использовании одной из

описанных программ выравнивания с использованием стандартных параметров. Специалисту в данной области техники будет понятно, что эти значения могут быть соответствующим образом отрегулированы для определения соответствующей идентичности белков, кодируемых двумя последовательностями нуклеотидов, принимая во внимание вырожденность кодонов, сходство аминокислот, расположение рамки считывания и т. п. Значительная идентичность аминокислотных последовательностей для этих целей обычно означает идентичность последовательностей, составляющую 55-100%, например по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Эффективность и безопасность равулизумаба в лечении нейромиеелита зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) у взрослых пациентов

1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Общий дизайн

Это внешнее плацебо-контролируемое открытое многоцентровое исследование 3 фазы для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых пациентов с NMOSD. В исследование включено примерно 55 взрослых пациентов с NMOSD из Северной Америки, Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Японии, соответствующих критериям включения в исследование.

В этом исследовании имеют место 4 периода: скрининговый период, основной период лечения, долгосрочный дополнительный период и период последующего наблюдения для оценки безопасности (фигура 1). Пациенты проходят скрининг в отношении соответствия критериям включения в исследование в течение до 6 недель в течение скринингового периода. Основной период лечения заканчивается, а долгосрочный дополнительный период начинается, когда все пациенты выполнили визит на неделе 26 или досрочно прекратили лечение, а затем выполнили визит в конце основного лечения (EORT). Все пациенты продолжают получать равулизумаб в течение долгосрочного дополнительного периода продолжительностью до 2 лет или до тех пор, пока равулизумаб не будет одобрен и/или доступен (в соответствии с законодательством конкретной страны), в зависимости от того, что произойдет раньше. Исходя из оценочной скорости включения пациентов с NMOSD в исследование, общая продолжительность лечения для каждого пациента составляет до 4 лет. После введения последней дозы исследуемого лекарственного средства или досрочного прекращения лечения (ED) пациентов наблюдали в течение 8 недель.

Когда пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, включаются в исследование, они получают внутривенные инфузии равулизумаба. Доза равулизумаба для каждого пациента зависит от веса тела. Схема введения дозы состоит из нагрузочной дозы, за которой следует поддерживающая доза, которая вводится раз в 8 недель (q8w). Введение поддерживающей дозы следует начинать через 2 недели после введения нагрузочной дозы.

Для каждого пациента общая продолжительность участия в исследовании составляет до 4 лет и 14 недель, включая скрининговый период (до 6 недель), основной период лечения (от 26 недель до 2 лет), долгосрочный дополнительный период (до 2 лет) и последующий период наблюдения для оценки безопасности (8 недель).

1.2. Научное обоснование дизайна исследования

Исследование было разработано для получения данных, которые обеспечивают правильную характеристику профиля польза-риск равулизумаба для лечения пациентов с NMOSD, с использованием данных плацебо из другого исследования, в котором рассматривается применение экулизумаба для лечения NMOSD в качестве внешнего контроля.

Несравнительный дизайн с использованием группы плацебо из исследования NCT01892345 (проводимого с 2014 по 2018 гг.) в качестве внешнего контроля плацебо позволяет провести надежную оценку равулизумаба в качестве варианта лечения NMOSD. По возможности, для обеспечения достоверности сравнения обеспечивается соответствие исследованию NCT01892345, в том числе в отношении включения аналогичных групп пациентов, разрешения сопутствующих лекарственных препаратов, процедур вынесения экспертного заключения и конечных точек.

1.2.1. Обоснование выбранных конечных точек

1.2.1.1. Конечные точки эффективности

При NMOSD поддающиеся измерению биологические аспекты включают рецидив и инвалидность. Инвалидность при NMOSD является прямым следствием рецидива, что подтверждает актуальность измерения рецидивов в качестве конечной точки эффективности.

В данном исследовании частота возникновения рецидивов оценивается с использованием первичной конечной точки TFR и вторичной конечной точки ARR. Время до первого рецидива представляет полезную информацию об эффективности равулизумаба. Поскольку эффективность лечения может быть основана на задержке и/или снижении частоты возникновения рецидивов, TFR представляет собой подходящую конечную точку эффективности для проспективно разработанных исследований NMOSD. Внешняя группа плацебо из исследования NCT01892345 используется в качестве подходящей контрольной группы, при условии, что первичной конечной точкой в этом испытании также является TFR, а процесс вынесения экспертного заключения и определение рецидива будут оставаться неизменными в двух испытаниях. Кроме того, влияние равулизумаба на частоту рецидивов измеряется с помощью установленной во время исследования ARR. На основе значения ARR будет рассчитан 95% доверительный интервал. Цели и конечные точки данного исследования представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Цели и конечные точки.

Цели	Конечные точки
Первичные	

Оценить эффект равулизумаба в отношении подтвержденных возникших во время исследования ^a рецидивов у взрослых пациентов с NMOSD	Время до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива и снижение риска возникновения рецидива
Вторичные	
Оценить безопасность равулизумаба у взрослых пациентов с NMOSD	Частота возникновения нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TESAE), и TEAE, приводящих к преждевременному прекращению введения исследуемого лекарственного средства
Оценить эффект равулизумаба в отношении среднегодовой частоты подтвержденных рецидивов (ARR) у взрослых пациентов с NMOSD	ARR для подтвержденных возникших во время исследования рецидивов
Оценить эффект равулизумаба в отношении связанной с заболеванием инвалидностью у взрослых пациентов с NMOSD	Клинически значимое ухудшение по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS)
Оценить эффект равулизумаба в отношении качества жизни (QoL) у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение значения по EuroQoL-5D (EQ-5D) относительно исходного уровня
Оценить эффект равулизумаба в отношении неврологической функции у взрослых пациентов с NMOSD	Клинически значимое изменение индекса ходьбы Хаузера (HAI)
Определить характеристики фармакокинетики (PK) равулизумаба у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение концентрации равулизумаба в сыворотке крови в течение исследования
Определить характеристики фармакодинамики (PD) равулизумаба у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение концентрации свободного C5 в сыворотке крови в течение исследования
Определить характеристики	Присутствие и титр антител к

иммуногенности равулиумаба у взрослых пациентов с NMOSD	лекарственному средству (ADA) в течение исследования
Исследовательские	
Оценить эффект равулиумаба в отношении тяжести подтвержденных рецидивов у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение значения по Шкале оптико-спинального нарушения (OSIS) от исходного уровня
Оценить эффект равулиумаба в отношении неврологической функции у взрослых пациентов с NMOSD	Характеристика изменения остроты зрения, цветового зрения и конфрационных полей зрения
Оценить эффект равулиумаба в отношении QoL у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение значения по краткой форме опросника состояния здоровья (SF-36) от исходного уровня
Оценить безопасность равулиумаба у взрослых пациентов с NMOSD	Изменения от исходного уровня для основных показателей жизнедеятельности, параметров электрокардиограммы (ECG) и клинических лабораторных оценок Сдвиг от исходного уровня для Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)
Определить характеристики биомаркеров у взрослых пациентов с NMOSD	Изменение от исходного уровня для уровней биомаркеров, свидетельствующих о нарушении с в системе комплемента, нейровоспалении и повреждении нервной системы Концентрация NMO-Ig (Ab к AQP4) в крови и цереброспинальной жидкости (CSF)
Возникшие во время исследования рецидивы относятся к рецидивам, определенным лечащим врачом, которые возникают в течение периода лечения в исследовании. Заключение в отношении всех рецидивов будут выноситься отдельным экспертным комитетом.	

Подтвержденные возникшие во время исследования рецидивы относятся к рецидивам, определенным лечащим врачом, которые происходят в период лечения в

исследовании. Заключение в отношении всех рецидивов будут выноситься отдельным экспертным комитетом.

1.2.2. Обоснование продолжительности основного периода лечения

В данном исследовании основной период лечения заканчивается, когда все пациенты выполняют визит на неделе 26 или досрочно прекращают лечение. Ожидается, что к тому времени, исходя из оценочной скорости включения в исследование, первый включенный в исследование пациент будет получать лечение в течение примерно 2 лет, а у остальных пациентов время лечения будет варьироваться от 26 недель до 2 лет (включительно).

Пороговое значение, составляющее 26 недель, для последнего пациента выбрано по нескольким причинам. В предыдущих исследованиях экулизумаба к тому времени удалось сделать основные наблюдения: в группе экулизумаба наблюдали 2 из 3 подтвержденных возникших во время исследования рецидивов, а в группе плацебо наблюдали 12 из 20 подтвержденных возникших во время исследования рецидивов. Этим дизайном предусмотрено, что в течение первых 26 недель при анализе времени до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива будет цензурировано ограниченное количество пациентов. Также признано, что на основании ожидаемых сроков включения в исследования, многие пациенты будут получать лечение в течение более 1 года к тому времени, когда последний пациент выполнит визит на неделе 26, обеспечивая получение данных об эффективности и безопасности с течением времени, что позволяет проводить надежное сравнение с данными, собранными в течение аналогичного периода времени в группе плацебо исследования NCT01892345.

1.2.3. Обоснование выбора популяции пациентов

Активация системы комплемента представляет собой основную детерминанту патогенеза заболевания у пациентов с NMOSD, положительным в отношении антитела к AQP4. Таким образом, ингибирование активации терминальных компонентов системы комплемента с помощью равулизумаба представляет собой биологически рациональный подход к лечению пациентов с NMOSD, положительным в отношении антитела к AQP4. Критерии включения в исследование тщательно подбирают таким образом, чтобы они обеспечивали отражение популяции взрослых пациентов, соответствующей популяции с NMOSD, положительным в отношении антитела к AQP4, которая, вероятно, будет подлежать лечению равулизумабом в клинической практике.

1.3. Обоснование дозы

1.3.1. Равулизумаб

Нацеливание на полное ингибирование терминальных компонентов системы комплемента в качестве терапевтической стратегии при лечении пациентов с NMOSD подтверждали данными из клинической программы экулизумаба. Схема введения дозы равулизумаба разработана для целенаправленного обеспечения незамедлительного, полного и устойчивого ингибирования терминальных компонентов системы комплемента у пациентов. Зависящие от веса дозы равулизумаба в предыдущей программе PNH

основаны на данных PK/PD, полученных в исследованиях ранней и поздней клинической разработки у здоровых взрослых добровольцев и пациентов с PNH. Предлагаемая схема введения дозы равулизумаба (раздел 3.1; раздел 5.1.6.1) представляет собой одобренную схему лечения пациентов согласно информации о назначении в США (USPI) Ultomiris® при PNH, и та же схема введения дозы также включена в первоначальное заявление о государственной регистрации лекарственного средства (МАН) в ЕС. Таким образом, для данного исследования выбрана та же схема введения дозы.

1.3.2. Дополнительная доза

Дополнительные дозы равулизумаба (раздел 5.1.6.2) могут быть введены пациентам, которые получают замещение плазмы крови (PE)/плазмаферез (PP) в качестве неотложной терапии после возникшего во время исследования рецидива (раздел 3.5.1.3). Дополнительная доза равулизумаба была выбрана на основе процедур моделирования PK. В соответствии с утвержденной инструкцией по применению экулизумаба для лечения взрослых пациентов и пациентов-детей с aHUS, взрослых пациентов с генерализованной миастенией гравис (gMG) и взрослых пациентов с NMOSD, дополнительную дозу равулизумаба в количестве, составляющем 50% (с округлением до 300 мг в большую сторону, если это не целое число из-за конфигурации флакона) вводят при условии сопутствующей терапии на основе PP/PE.

1.4. Окончание основного лечения

После выполнения всеми пациентами визита на неделе 26 или досрочного прекращения лечения пациенты возвращаются для визита в конце основного лечения (ЕОРТ) в течение 14 дней:

Если визит ЕОРТ совпадает с предстоящим запланированным визитом исследования, пациентам необходимо выполнить все оценки для визита ЕОРТ и также им может быть введена запланированная доза равулизумаба.

Если пациент находится в периоде оценки рецидива в случае своего первого рецидива (определяемого как первый рецидив после дня 1), визит для оценки рецидива на неделе 6 представляет собой визит ЕОРТ пациента.

Окончание основного периода лечения определяется как дата, к которой все пациенты выполнили визит на неделе 26 или досрочно прекратили лечение, а затем выполнили визит ЕОРТ.

1.5. Определение окончания исследования

Пациент считается таким, который завершил исследование, если он удовлетворяет одному из следующих условий:

Пациент завершает все фазы исследования, в том числе последний визит, указанный в графике проведения мероприятий.

Пациент завершает исследование досрочно, поскольку равулизумаб проходит регистрацию или получает одобрение.

Окончание исследования определяется как дата последнего визита последнего пациента (фигура 2) в исследовании во всем мире.

2. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Перспективное одобрение отклонений протокола от критериев набора и включения в исследование, также известных как отказы от протокола или исключения, не допускается.

2.1. Критерии включения

Участники соответствуют критериям включения в исследование, только если выполняются все критерии с 2.2.1. по 2.2.5.

2.1.1. Возраст

Пациент должен быть старше 18 лет на момент подписания информированного согласия.

2.1.2. Тип пациента и характеристики заболевания

Характеристики пациента и заболевания для включения являются следующими.

Положительные в отношении Ab к AQP4 и диагноз NMOSD, как определено в соответствии с международными согласованными диагностическими критериями 2015 г. (Wingerchuk, D. et al., *Neurology*, 85:177-89, 2015). Наличие ранее полученного положительного результата в тесте на Ab к AQP4 может быть приемлемым, если тест был выполнен с использованием приемлемого, валидированного клеточного анализа в аккредитованной лаборатории. В этих условиях результат ранее выполненного теста и связанная с ним информация должны быть рассмотрены и одобрены медицинским монитором спонсора до начала исследуемого лечения.

По меньшей мере 1 приступ или рецидив за последние 12 месяцев до скринингового периода (ПРИМЕЧАНИЕ: Считается, что пациенты с единственным приступом в течение жизни удовлетворяют этому критерию включения, если приступ произошел в течение последних 12 месяцев.)

Балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), составляющий 7 или меньше

Для пациентов, которые при поступлении в исследование получают поддерживающую IST (например, кортикостероиды, азатиоприн [AZA], микофенолата мофетил [MMF], метотрексат [MTX] и такролимус [TAC]) для предупреждения рецидива, либо в комбинации, либо в качестве монотерапии, необходимо обеспечивать стабильную схему введения дозы надлежащей продолжительности до скрининга без плана изменения дозы в течение периода исследования следующим образом.

a. Если пациенты, которых включают в исследование, получают AZA, они должны были получать AZA в течение не менее 6 месяцев и получать стабильную дозу в течение более 2 месяцев до скрининга.

b. Если пациенты, которых включают в исследование, получают другие IST (например, MMF, MTX или TAC), они должны были получать IST в течение не менее 3 месяцев и должны были получать стабильную дозу в течение более 4 недель до скрининга.

c. Если пациенты, которых включают в исследование, получают пероральные

кортикостероиды, они должны были принимать стабильную дозу в течение более 4 недель до скрининга.

d. Если пациент при включении в исследование получает пероральный(пероральные) кортикостероид(кортикостероиды) с другой(другими) IST или без нее(них), до скрининга суточная доза кортикостероидов не должна превышать 20 мг/день преднизона (или эквивалент).

Вакцинация против *N. meningitidis* в течение 3 лет до или во время начала введения равулизумаба. Пациенты, которые начинают лечение исследуемым лекарственным средством через менее чем 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать соответствующие профилактические антибиотики в течение 2 недель после вакцинации.

2.1.3. Вес

Вес тела составляет не менее 40 кг.

2.1.4. Пол

Для мужчин или женщин использование противозачаточных средств мужчинами или женщинами должно соответствовать местным нормам касательно способов контрацепции для тех, кто участвует в клинических исследованиях. Пациенты мужского пола должны предоставить согласие на использование средств контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере восьми месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства и воздерживаться от донорства спермы в течение этого периода.

Пациентка соответствует критериям участия в исследовании, если она не беременна, не кормит грудью и выполняется по меньшей мере одно из следующих условий.

Не является женщиной детородного возраста (WOCBP), или является WOCBP и использует высокоэффективный или приемлемый метод контрацепции в течение периода лечения и в течение как минимум восьми месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

o Исследователь оценивает эффективность метода контрацепции по отношению к первой дозе исследуемого лекарственного средства. У WOCBP должен иметься отрицательный результат в высокочувствительном тесте на беременность (сывороточный тест на беременность) в течение 24 часов до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Исследователь несет ответственность за рассмотрение данных медицинского анамнеза, менструального анамнеза и недавней половой активности для снижения риска включения женщины с ранней не выявленной беременностью.

2.1.5. Информированное согласие

Способен предоставить подписанное информированное согласие, которое предусматривает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в данном протоколе.

2.2. Критерии исключения

Пациентов исключают из исследования, если выполняется любой из критериев с 2.2.1. по 2.2.4.

2.2.1. Медицинские состояния

Наличие инфекции *N. meningitidis* в анамнезе.

Инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (HIV) (подтвержденная титром антител к HIV-1 или HIV-2)

Наличие инфекций невыясненной этиологии в анамнезе

Активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в пределах 14 дней до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

Наличие повышенной температуры не ниже 38°C (100,4°F) в пределах 7 дней до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

Повышенная чувствительность к белкам мыши или к 1 из вспомогательных веществ для равулизумаба

Любое медицинское состояние, которое по мнению исследователя может помешать участию пациента в исследовании, представляет дополнительный риск для пациента или искажает оценку пациента.

2.2.2. Предшествующая/сопутствующая терапия

Ранее получал лечение ингибитором комплемента или получает таковое в настоящее время.

Применение ритуксимаба в пределах 3 месяцев до скрининга.

Применение митоксантрона в пределах 3 месяцев до скрининга.

Применение внутривенного иммуноглобулина (IVIg) в пределах 3 недель до скрининга.

2.2.3. Опыт участия в клиническом исследовании в прошлом или параллельное участие в клиническом исследовании и другие исключения

Участие в любом другом исследовании исследуемого лекарственного средства или наличие воздействия исследуемого лекарственного средства или устройства в пределах 30 дней после скрининга или 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что больше.

Наличие в течение исследования беременности, кормления грудью или намерения забеременеть.

2.3. Аспекты образа жизни

Для данного исследования ограничения по образу жизни отсутствуют.

2.4. Пациенты, не прошедшие скрининг

Пациенты, не прошедшие скрининг, определяются как пациенты, которые предоставляют согласие на участие в клиническом исследовании, но впоследствии их не лечат исследуемым лекарственным средством. Индивидуумы, которые не соответствуют критериям участия в данном исследовании (пациенты, не прошедшие скрининг) по причине, которая, как ожидается, устранится или уже устранена, могут пройти повторный скрининг на основе обсуждения и соглашения между исследователем и медицинским

монитором. Пациент, у которого наблюдается рецидив, который соответствует определению протокола в отношении возникшего во время исследования рецидива (раздел 5.2.3.2), в течение скринингового периода, будет считаться пациентом, не прошедшим скрининг. Такие пациенты могут пройти повторный скрининг для включения в исследование после получения лечения от рецидива и если по мнению исследователя и медицинского монитора пациент является стабильным с медицинской точки зрения (раздел 2.1; раздел 2.2). Пациент должен соответствовать критериям включения при повторном скрининге для включения в исследование.

3. ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Исследуемое лекарственное средство определяется как любое исследуемое лекарственное средство(средства), зарегистрированный препарат(препараты), плацебо или медицинское устройство(устройства), предназначенные для введения пациенту в исследовании в соответствии с протоколом исследования.

3.1. Введенное исследуемое лекарственное средство(средства)

В данном исследовании пациенты получают равулизумаб в открытой схеме в течение всего периода лечения (таблица 2; см. раздел 5.1.6 касательно дозы, введения и SoA исследуемого лекарственного средства (фигура 2) для схем введения дозы).

Таблица 2. Исследуемое лекарственное средство

Название исследуемого лекарственного средства	Равулизумаб
Тип	Биологическое
Состав дозы	Ампула
Физическое описание	От чистого до прозрачного, слегка беловатого цвета, практически не содержащий частичек
Дозировка(дозировки) единичной дозы	300 мг (10 мг/мл концентрированный раствор)
Уровень(уровни) дозы^a	Доза рассчитывается исходя из веса, начиная через 2 недели после исходной нагрузочной дозы, после чего поддерживающая доза q8w
Путь введения	IV инфузия
Применение	Экспериментальное
IMP и NIMP	IMP
Источник	Обеспечивается централизованно спонсором или подрядной организацией-производителем
Упаковка и маркировка	Исследуемое лекарственное средство будет предоставляться в стеклянных флаконах, укупоренных пробкой из бутылкаучука с алюминиевым уплотнителем и

	открывающимся колпачком. Исследуемое лекарственное средство будет предоставляться в наборах и маркироваться в соответствии с требованиями конкретной страны.
--	--

IMP=исследуемый лекарственный препарат; IV=внутривенный; NIMP=лекарственный препарат, отличный от исследуемого; q8w=один раз в 8 недель

Подробная информация о введении дозы исследуемого лекарственного средства представлена в разделе 5.1.6.

3.2. Подготовка/обработка/хранение/отчетность

По прибытии исследуемого лекарственного средства в исследовательский центр наборы исследуемых лекарственных средств извлекаются из транспортной тары и хранятся в оригинальной упаковке в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (от 35°F до 47°F) и в защищенном от света месте. Равулизумаб не подлежит замораживанию. Исследуемое лекарственное средство хранят в безопасном помещении для хранения с ограниченным доступом с ежедневным мониторингом температуры.

Препараты для инфузии из исследуемого лекарственного средства следует получать с применением асептической методики. Дополнительно равулизумаб разбавляют совместимым растворителем в соотношении 1:1. Во время инфузии равулизумаб фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 микрона. Кроме того, инфузию исследуемого лекарственного средства осуществляют согласно следующим правилам:

Исследователь или уполномоченное лицо подтверждает, что во время транспортировки для всего количества полученного исследуемого лекарственного средства поддерживались соответствующие температурные условия, а о любых несоответствиях сообщалось и они устранялись перед применением исследуемого лекарственного средства.

Только пациенты, включенные в исследование, могут получать исследуемое лекарственное средство, и только уполномоченный персонал исследовательского центра может предоставлять или вводить исследуемое лекарственное средство. Все количество исследуемого лекарственного средства хранится в безопасной контролируемой в отношении окружающей среды и подлежащей мониторингу (ручному или автоматизированному) зоне в соответствии с указанными на этикетке условиями хранения, доступ к которому имеется только у исследователя и уполномоченного персонала исследовательского центра.

Исследователь, учреждение или руководитель медицинского учреждения (если применимо) несет ответственность за учет, сверку исследуемого лекарственного средства и ведение документации (например, записи о получении, сверке и окончательной утилизации).

Дополнительные указания и информация по окончательной утилизации неиспользованных исследуемых лекарственных средств приведены в аптечном руководстве.

3.3. Меры по сведению к минимуму систематической ошибки: рандомизация и маскирование

Это несравнительное открытое исследование. Все пациенты в исследовании, персонал исследовательского центра, персонал спонсора, уполномоченные лица спонсора и весь персонал, непосредственно связанный с проведением исследования, располагают информацией о назначении лечения пациентам.

Для сведения к минимуму вероятности систематической ошибки в данном открытом исследовании используются оперативные меры касательно конечных точек эффективности и процесса вынесения экспертного заключения. База данных испытания подвергается мониторингу в соответствии с предварительно определенными рекомендациями для подтверждения того, что данные по всем потенциальным рецидивам собраны и проанализированы. Независимый Комитет по экспертной оценке рецидивов оценивал каждый возникший во время исследования рецидив и подтверждал, соответствует ли он критериям, определенным протоколом для рецидива NMOSD (раздел 5.2.3.2). Кроме того, в то время как специалисты, выполняющие оценку по EDSS, осведомлены о том, что все пациенты принимают равулизумаб, специалисты, выполняющие оценку по EDSS, не располагают информацией ни о каких данных испытания при проведении своих оценок.

3.4. Соблюдение требований в отношении исследуемого лекарственного средства

Инфузия исследуемого лекарственного средства пациентам осуществляется под наблюдением исследователя или его уполномоченного лица для гарантии того, что пациенты получают соответствующую дозу в соответствующие моменты времени в течение исследования.

Дата и время введения каждой дозы в клинических условиях регистрируются в первичных документах и регистрируются в индивидуальной регистрационной карте (CRF).

Дозу исследуемого лекарственного средства и идентификацию пациента в исследовании подтверждают во время введения дозы представителем персонала исследовательского центра, который не является лицом, вводящим исследуемое лекарственное средство.

3.5. Сопутствующая терапия

Любой лекарственный препарат (в том числе безрецептурные или рецептурные лекарственные препараты, витамины, минералы и/или растительные добавки) или вакцина, которые пациент получает во время включения в исследование или получает во время исследования, регистрируются в первичном документе/медицинской карте пациента и электронной индивидуальной регистрационной карте (eCRF) вместе со следующим:

причина применения;

даты введения, включая даты начала и окончания;

информация о дозировке, включая дозу и частоту.

Любые изменения в сопутствующих лекарственных препаратах также фиксируют в исходном документе/медицинской карте пациента и eCRF. По возможности, сопутствующие лекарственные препараты регистрируют с момента первой инфузии равулизумаба до досрочного прекращения введения или завершения исследования пациентом.

Собирают информацию о применении IST, в том числе стероидов. Регистрируют также вакцинацию от менингококка и антибиотики, вводимые для профилактики менингококковой инфекции (при необходимости).

Любой сопутствующий лекарственный препарат, который считается необходимым для ухода за пациентом во время исследования или для лечения любого АЕ, вместе с любыми другими лекарственными препаратами, кроме перечисленных в разделе 3.5.2 в качестве запрещенных, может быть введен по усмотрению исследователя. Однако исследователь несет ответственность за то, чтобы подробные сведения обо всех лекарственных препаратах были записаны в полном объеме в исходном документе/медицинской карте пациента и eCRF.

С медицинским монитором связываются, если имеются какие-либо вопросы касательно сопутствующей или предшествующей терапии.

3.5.1. Разрешенные лекарственные препараты и виды терапии

В данном исследовании разрешены следующие сопутствующие лекарственные препараты и виды терапии.

3.5.1.1. Паллиативная и поддерживающая терапия

Паллиативная и поддерживающая терапия разрешена в ходе исследования для основных состояний.

3.5.1.2. Иммуносупрессивные средства

Поддерживающие иммуносупрессивные виды терапии (IST) для предупреждения рецидивов, либо в комбинации, либо в виде монотерапии, разрешены по усмотрению исследователя, например:

- кортикостероиды,
- азатиоприн (AZA),
- микофенолата мофетил (MMF),
- метотрексат (MTX),
- такролимус (TAC),
- циклоспорин,
- циклофосфамид.

Если пациент получает поддерживающие виды IST перед исследованием и продолжает получать стабильную поддерживающую терапию в течение исследования, обращаются к критериям включения (раздел 2.1) для требований в отношении IST, чтобы удостовериться, что пациент получает стабильную дозу в пределах, требуемых для данного исследования, как описано в критериях исследования (раздел 2).

Для каждого пациента в течение первых 106 недель не допускается регулирование

дозировки IST и введение новых видов IST, за исключением случаев, когда у пациента наблюдается рецидив или явление, связанное с безопасностью, и исследователь считает необходимым изменить дозу или схему введения IST для гарантии безопасности пациента.

Любые изменения в иммуносупрессивной терапии регистрируются в первичных документах и на странице eCRF для сопутствующего лекарственного препарата.

3.5.1.3. Стандартизированное лечение рецидива

Лечение рецидива осуществляется по усмотрению лечащего врача. В соответствии с мнением экспертов рекомендуется следующая стандартная схема лечения подтвержденного возникшего во время исследования рецидива (раздел 5.2.3.2).

Один грамм (1 г) метилпреднизолона внутривенно (IVMP) вводят ежедневно в течение 3-5 дней с последующим постепенным снижением дозы преднизона для перорального применения.

Если состояние пациента улучшается, продолжайте выполнять оценки испытания согласно графику данного протокола.

Если ответ на IVMP отсутствует или является минимальным, по усмотрению лечащего невролога разрешается PE/PP. Для лечения приступов, которые не отвечают на IVMP, рекомендуется выполнение пяти циклов PE, при каждом из которых удаляется 1,0-1,5 объема циркулирующей плазмы крови.

Если пациент проходит PE/PP в связи с возникшим во время исследования рецидивом в период лечения, после каждого PE/PP следует вводить дополнительную дозу исследуемого лекарственного средства, как описано в части "Дополнительная доза" в разделе 5.1.6.2. После получения дополнительной дозы пациент будет продолжать следовать графику введения дозы, определенному в протоколе в SoA (фигура 2).

3.5.2. Запрещенные лекарственные препараты и виды терапии

В течение исследования запрещены следующие лекарственные препараты и виды терапии:

митоксантрон;

ритуксимаб или другие биопрепараты, такие как тоцилизумаб;

виды иммуномодулирующей терапии, в том числе интерферон бета-1b; интерферон бета-1a, глатирамера ацетат, натализумаб, алемтузумаб, диметилфумарат, терифлуномид, сипонимод и финголимод;

IVIg для предупреждения рецидивов;

PE для предупреждения рецидивов.

3.6. Модификация дозы

Для данного исследования модификация дозы не разрешена.

3.7. Вмешательство после окончания исследования

Равулизумаб не предоставляется пациентам после последнего запланированного введения дозы (фигуры 2 и 3). Все пациенты находятся под наблюдением в целях безопасности в течение дополнительных 8 недель после введения последней дозы

исследуемого лекарственного средства или досрочного прекращения лечения.

4. ДОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ВВЕДЕНИЯ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ДОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОМ ИЛИ ВЫХОД ПАЦИЕНТА ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Досрочное прекращение введения исследуемого лекарственного средства

В редких случаях пациенту может потребоваться необратимое досрочное прекращение (окончательное прекращение) введения исследуемого лекарственного средства. Если введение исследуемого лекарственного средства будет окончательно досрочно прекращено, пациент останется в исследовании для последующего наблюдения для оценки безопасности. См. SoA (фигуры 2 и 3) касательно данных, которые необходимо собрать во время досрочного прекращения введения исследуемого лекарственного средства и последующего наблюдения, а также для любых дополнительных оценок, подлежащих выполнению.

Пациентов рассматривают в качестве кандидатов на досрочное прекращение введения исследуемого лекарственного средства, если в течение исследования произошло любое из следующего:

серьезная реакция гиперчувствительности;

тяжелая неконтролируемая инфекция;

применение запрещенного лекарственного препарата, определенного в разделе 3.5.2

беременность или запланированная беременность или

спонсор или исследователь считают это необходимым для пациента.

4.2. Досрочное прекращение лечения пациентом/выход пациента из исследования

Необходимо предпринять все возможное, чтобы удостовериться в том, что пациенты готовы соблюдать условия участия в исследовании, до проведения скрининговых процедур. Участвующий в исследовании персонал должен как можно быстрее уведомлять спонсора и монитора своего исследовательского центра обо всех случаях выхода из испытания. Причина досрочного прекращения лечения пациентом фиксируется в первичных документах и eCRF.

Пациент может выйти из исследования в любое время по собственному желанию или может быть исключен в любое время по усмотрению исследователя по соображениям безопасности, поведенческого соответствия или по административным причинам. Ожидается, что такие события будут не частыми.

Во время досрочного прекращения участия в исследовании, если это возможно, будет проведен визит для досрочного прекращения лечения, как показано в SoA (фигура 2). Пациенты, которые досрочно прекращают лечение, находятся под наблюдением для оценки безопасности в течение дополнительных 8 недель и для любых дальнейших оценок, которые подлежат выполнению.

В это время пациент необратимо досрочно прекращает введение как исследуемого лекарственного средства, так и участие в исследовании.

Если пациент досрочно отзывает согласие на раскрытие информации, которая будет получена в будущем, спонсор может сохранить и продолжать использовать любые данные, собранные до такого досрочного отзыва согласия.

4.3. Пациенты, с которыми утрачена связь для последующего наблюдения

Если пациент не приходит на запланированный визит или по какой-либо иной причине недоступен в течение приемлемого окна визита (фигура 2), участвующий в исследовании персонал исследовательского центра предпримет соответствующую попытку осуществления связи с пациентом для определения причины отсутствия во время визита.

Участвующий в исследовании персонал исследовательского центра свяжется с пациентами, которые не пришли на запланированный визит, для определения причины отсутствия во время визита. Поскольку критически важно получить информацию о любых пропущенных визитах пациента для того, чтобы убедиться, что пропуск визита не обусловлен АЕ или потенциальным рецидивом, будут предприняты все усилия для проведения определенных в протоколе процедур последующего наблюдения для оценки безопасности.

В исключительных обстоятельствах, когда пациент не может прийти или не приходит в исследовательский центр для обследования, пациенту будет рекомендовано обратиться к своему местному неврологу или терапевту. В этом случае, если это возможно, лечащий врач или уполномоченное лицо свяжется с местным неврологом или врачом для получения как можно большего количества информации о медицинском и неврологическом состоянии пациента и, при необходимости, предоставления клинического руководства. Исследовательский центр будет получать соответствующие медицинские записи в виде документации по результатам обследования местным врачом и введет соответствующие данные в форму визита для оценки рецидива или в форму АЕ, в зависимости от ситуации.

Пациент считается таким, с которым утрачена связь для последующего наблюдения, если он или она неоднократно не приходит на запланированные визиты и исследовательскому центру не удается связаться с ним или с ней.

Если пациент не приходит в клинику для необходимого визита исследования, будут предприняты следующие действия.

Исследовательский центр предпримет попытки связаться с пациентом и перенести пропущенный визит на как можно более близкое время, и проконсультирует пациента о важности соблюдения назначенного графика визитов, и выяснит, есть ли у пациента желание и/или намерение продолжать участие в исследовании.

До того, как пациент будет считаться таким, с которым утрачена связь для последующего наблюдения, исследователь или его уполномоченное лицо предпримут все попытки, чтобы восстановить контакт с пациентом (по возможности, 3 телефонных звонка и, при необходимости, заказное письмо на последний известный почтовый адрес пациента или местные эквивалентные методы). Эти попытки контакта документируются в

медицинской карте пациента.

Если пациент по-прежнему недоступен, он/она будет считаться таким/такой, с которым/которой утрачена связь для последующего наблюдения.

5. ОЦЕНКИ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Процедуры исследования и время их проведения приведены в SoA (фигура 2). Отклонения от протокола или исключения из него не допускаются. Непосредственные проблемы безопасности обсуждаются со спонсором непосредственно после возникновения или получения соответствующей информации для определения того, следует ли пациенту получать исследуемое лекарственное средство. Соблюдение требований дизайна исследования, в том числе тех, которые указаны в SoA, необходимо и требуется для проведения исследования. Все скрининговые оценки выполняются и анализируются для подтверждения того, что потенциальные пациенты соответствуют всем критериям включения в исследование. Исследователь ведет журнал скрининга для фиксации подробной информации обо всех прошедших скрининг пациентах и для подтверждения соответствия критериям включения в исследование или фиксации причины того, что пациент не прошел скрининг, при необходимости. Процедуры, проводимые в рамках стандартного клинического ведения пациента (например, анализ крови) и проводимые до подписания ICF, могут использоваться для скрининга или в качестве данных исходного уровня при условии, что процедуры соответствуют определенным в протоколе критериям и выполняются в течение временных рамок, указанных в SoA.

5.1. Общие оценки и процедуры

5.1.1. Информированное согласие

Исследователь или квалифицированное уполномоченное лицо получают подписанную и датированную форму информированного согласия от каждого пациента перед проведением любых процедур исследования. Предпринимают все возможное, чтобы удостовериться в том, что пациенты готовы соблюдать условия участия в испытании, до проведения скрининговых процедур.

5.1.2. Лечащий врач

Лечащий врач является главным исследователем (PI) / соисследователем исследования, который отвечает за общее ведение пациентов, в том числе за оценку соответствия пациента критериям участия в исследовании, контроль за введением исследуемого лекарственного средства, регистрацию и лечение АЕ и мониторинг оценок безопасности.

Во время рецидива лечащий врач проводит полное неврологическое обследование и определяет, соответствуют ли симптомы и признаки пациента критериям в отношении возникшего во время исследования рецидива (раздел 5.2.3.2). Они также могут лечить рецидив у пациента в соответствии с рекомендованной схемой лечения возникшего во время исследования рецидива. В конечном итоге, лечение и варианты лечения возникшего во время исследования рецидива, а также любые изменения IST после возникшего во

время исследования рецидива осуществляются на усмотрение лечащего врача.

5.1.3. Медицинский анамнез и анамнез NMOSD

Исследователь изучает историю болезни и диагноз пациента и во время скринингового визита документирует следующее.

Дата постановки диагноза NMOSD, а также результаты предшествующей магнитно-резонансная томографии (МРТ), с использованием которых был поставлен диагноз. Подтверждение диагноза NMOSD в соответствии с критериями Международной группы по диагностике NMO (IPND) (раздел 7.1), включая конкретные критерии, которым пациент должен соответствовать для постановки диагноза. Только пациенты, которые являются положительными в отношении антитела к AQP4 и в остальном соответствуют критериям IPND 2015 г., соответствуют критериям участия в исследовании.

Будет фиксироваться вся доступная информация о рецидивах, которые произошли до скрининга и которые соответствуют определению протокола в отношении рецидива в прошлом (раздел 5.2.3.1), в том числе:

- количество рецидивов (даты начала);

- клиническая картина каждого рецидива (например, неврит зрительного нерва [ON], поперечный миелит [TM], нарушение с вовлечением ствола головного мозга, area postrema или другое);

- виды неотложного и поддерживающего лечения и схемы введения дозы и

- любые показатели инвалидности, такие как баллы по шкале EDSS.

5.1.4. Профилактика на основе вакцин и антибиотиков

Как в случае любого антагониста терминальных компонентов системы комплемента, применение равулизумаба приводит к повышению восприимчивости пациента к менингококковой инфекции (*N. meningitidis*). Для снижения риска менингококковой инфекции все пациенты являются вакцинированными против менингококковой инфекции в пределах 3 лет до введения исследуемого лекарственного средства или во время начала такового.

Пациенты, которые начинают лечение исследуемым лекарственным средством через менее чем 2 недели после введения менингококковой вакцины, будут получать лечение соответствующими профилактическими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Пациентов вакцинируют или ревакцинируют в соответствии с действующими национальными рекомендациями по вакцинации или местной практикой по применению вакцинации с ингибиторами комплемента (например, экулизумабом, равулизумабом).

Вакцины против серотипов A, C, Y, W135 и B, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка.

Вакцинация может оказаться недостаточной для предупреждения менингококковой инфекции. Учитывается официальное руководство и местная практика в отношении соответствующего применения антибактериальных средств.

Все пациенты находятся под наблюдением в отношении ранних признаков

менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками.

5.1.5. Критерии включения/исключения

Все критерии включения (раздел 2.1) и исключения (раздел 2.2) проверяются исследователем или квалифицированным уполномоченным лицом для того, чтобы убедиться, что пациент соответствует требованиям для участия в исследовании. Как исследователь, так и спонсор должны подтвердить соответствие пациента критериям участия в исследовании до включения в исследование.

5.1.6. Введение исследуемого лекарственного средства

В данном разделе описывается схема введения дозы исследуемых лекарственных средств. Во время запланированных визитов для введения дозы (фигура 2) введение исследуемого лекарственного средства осуществляют после завершения всех других тестов и процедур, за исключением забора крови после введения дозы для оценки РК и свободного C5.

5.1.6.1. Равулизумаб

Пациенты получают зависящую от веса нагрузочную дозу равулизумаба путем IV инфузии в день 1, затем зависящую от веса поддерживающую дозу в день 15 (таблица 3), и после этого один раз в 8 недель (q8w). Все лечение длится до 4 лет, когда все пациенты завершают 2-летний долгосрочный дополнительный период, или до тех пор, пока равулизумаб не будет одобрен и/или доступен (в соответствии с законодательством конкретной страны), в зависимости от того, что произойдет раньше.

В зависимости от того, когда произойдет рецидив, запланированные визиты для введения дозы равулизумаба могут совпадать или не совпадать с визитом для оценки рецидива и/или визитами для оценки рецидива в период последующего наблюдения. Визиты для введения дозы равулизумаба продолжаются в соответствии с графиком в течение периода оценки рецидива.

Таблица 3. Зависящие от веса дозы равулизумаба

	Вес тела (кг)^a	Доза (мг)
Нагрузочная доза	От ≥ 40 до < 60	2400
	От ≥ 60 до < 100	2700
	≥ 100	3000
Поддерживающая доза	От ≥ 40 до < 60	3000
	От ≥ 60 до < 100	3300
	≥ 100	3600

Схема введения дозы будет зависеть от веса тела во время последнего зарегистрированного визита исследования. Если исследуемое лекарственное средство получают накануне визита, следует использовать данные о весе, полученные во время последнего визита исследования.

5.1.6.2. Дополнительная доза

Во время исследования РЕ/РР допускается по усмотрению лечащего врача в случае возникшего во время исследования рецидива (раздел 3.5.1.3). Если РЕ/РР осуществляется во время визита без введения дозы, как указано в SoA (фигура 2), дополнительная доза будет введена в течение 4 часов после завершения РЕ/РР и будет основана на последней введенной дозе равулизумаба (таблица 4). Если РЕ/РР вводится во время запланированного визита для введения дозы, как указано в SoA (фигура 2), дополнительная доза равулизумаба не будет вводиться. Пациенты будут получать свою плановую дозу равулизумаба (раздел 5.1.6.1) через 60-120 минут после завершения РЕ/РР (см. раздел 5.6.2 касательно сбора образцов для оценки РК и свободного С5 во время возникшего во время исследования рецидива).

После получения дополнительной дозы пациенты должны продолжать инфузию исследуемого лекарственного средства в соответствии с определенным в протоколе графиком введения дозы (фигура 2).

Таблица 4. Дополнительная доза равулизумаба, вводимая во время незапланированных визитов для введения дозы после лечения на основе РЕ/РР в случае возникшего во время исследования рецидива

Название дозы	Самая последняя запланированная доза	Дополнительная доза (мг)
Нагрузочная доза	2400	1200
	2700	1500
	3000	1500
Поддерживающая доза	3000	1500
	3300	1800
	3600	1800

5.2. Оценки эффективности

5.2.1. Неврологическое обследование

Полное общее неврологическое обследование проводится во время запланированных визитов (фигура 2) лечащим врачом (раздел 5.1.2), который является исследователем исследования и прошел надлежащую подготовку в качестве специалиста по клинической оценке, предпочтительно одним и тем же лечащим врачом на протяжении всего исследования.

Полное общее неврологическое обследование включает оценки следующих систем: психическое состояние, обследование глазного дна, черепно-мозговые нервы, глубокие сухожильные рефлексy, подошвенные реакции, мощность/сила, чувствительность, координация и походка/равновесие.

5.2.2. Карта симптомов и оценка NMO

Перед получением первой дозы исследуемого лекарственного средства при визите в день 1 пациентам выдается карта симптомов NMO, в которой перечислены потенциальные признаки и симптомы рецидива NMOSD и контактная информация.

При каждом визите в течение всего исследования участвующий в исследовании персонал исследовательского центра следит за тем, чтобы у пациента имелась карта симптомов NMO. Лечащий врач осматривает и оценивает пациента в отношении наличия любых признаков или симптомов, указывающих на рецидив.

5.2.3. Рецидив

5.2.3.1. Рецидив в прошлом

Рецидивы в прошлом представляют собой рецидивы, которые произошли до скринингового визита, в том числе первый приступ NMOSD. Для данного протокола рецидив в прошлом определяется как новое появление неврологических симптомов или ухудшение существующих неврологических симптомов с объективным изменением при неврологическом обследовании (клинические данные или данные МРТ, или и то, и другое), которые сохраняются в течение более 24 часов. События, которые происходят в течение 30-дневного интервала, рассматриваются в качестве одного рецидива.

5.2.3.2. Возникший во время исследования рецидив

5.2.3.2.1 Определение возникшего во время исследования рецидива

Возникшие во время исследования рецидивы представляют собой острые приступы, которые возникают в период лечения в исследовании. Для данного протокола возникший во время исследования рецидив определяется как новое появление неврологических симптомов или ухудшение существующих неврологических симптомов с объективным изменением (клиническим признаком) при неврологическом обследовании, которые сохранялись в течение более 24 часов, что подтверждено лечащим врачом (раздел 5.1.2). Признаки и симптомы должны относиться к NMOSD, т. е. не являться обусловленными идентифицируемой причиной, такой как инфекция, избыточные физические нагрузки или чрезмерно высокая температура окружающей среды. Отдельные изменения на МРТ или при другом исследовании с визуализацией без соответствующих клинических данных не считаются возникшим во время исследования рецидивом.

5.2.3.2.2 Оценка возникшего во время исследования рецидива

Возникшие во время исследования рецидивы подвергаются мониторингу на протяжении всего исследования. Исследователь или квалифицированное уполномоченное лицо при каждом визите подробно изучают признаки и симптомы потенциального рецидива у пациента.

Пациентов уведомляют о потенциальных признаках и симптомах рецидива NMOSD и инструктируют о необходимости связаться с исследовательским центром при первом признаке или симптоме потенциального рецидива.

Пациентов оценивают в течение 24 часов (и не позднее 48 часов) с момента уведомления о признаках или симптомах, указывающих на потенциальный рецидив.

Оценка возникших во время исследования рецидивов включает следующее.

Полное неврологическое обследование для определения того, соответствуют ли клинические признаки, симптомы и результаты обследования определению возникшего во время исследования рецидива.

Оценку тяжести рецидива на основе OSIS (раздел 5.2.8; фигура 8). Подшкалы остроты зрения (VA) OSIS используют для классификации тяжести ON. Оценки двигательной подшкалы OSIS и оценки сенсорной подшкалы используют для классификации тяжести TM.

Оценку неврологических функциональных систем на основе баллов функциональной системы по Куртцке (FSS) и уровня инвалидности на основе шкалы EDSS (раздел 5.2.4).

Оценку двигательной функции с использованием HAI (раздел 5.2.7).

Офтальмологическое обследование, предусматривающее VA, конфрационные поля зрения (VF) и цветовое зрение (раздел 5.2.9).

Обследования с помощью MPT +/- гадолиний и/или оптической когерентной томографии (ОСТ) проводят для оценки потенциального рецидива, определенного исследователем (раздел 5.2.10).

Дополнительные тесты и оценку в период последующего наблюдения, как указано в SoA (фигура 3)

5.2.3.2.3 Лечение возникшего во время исследования рецидива

При подозрении на рецидив лечащий врач (раздел 5.1.2) проводит полное неврологическое обследование для определения того, наблюдается ли у пациента возникший во время исследования рецидив. Если явление определено лечащим врачом в качестве возникшего во время исследования рецидива, лечение рецидива, а также любые изменения IST после рецидива осуществляют на усмотрение исследователя.

Рекомендуемое стандартное лечение возникшего во время исследования рецидива представлено в разделе 3.5.1.

См. раздел 5.1.6 касательно введения дополнительной дозы равулизумаба в течение возникшего во время исследования рецидива.

5.2.3.2.4 Последующее наблюдение возникшего во время исследования рецидива

Визиты для оценки рецидива, осуществляемые для мониторинга за течением рецидива, выполняют в соответствии с графиком, определенным в SoA (фигура 3). Дополнительные (незапланированные) визиты для оценки рецидива в период последующего наблюдения вне определенных временных рамок осуществляют по усмотрению исследователя или соисследователя.

После рецидива пациент может продолжить участие в исследовании, если пациент и исследователь/соисследователь решат, что продолжать введение исследуемого лекарственного средства является целесообразным.

Все сообщения о возможных рецидивах и действиях, предпринимаемых при возможном рецидиве, документируются в первичных документах пациента и регистрируются в eCRF.

5.2.3.2.5 Вынесения экспертного заключения в отношении возникшего во время исследования рецидива

Возникшие во время исследования рецидивы независимо рассматриваются

Комитетом по экспертной оценке рецидивов (RAC), в состав которого входят врачи, которые имеют специальные знания в области NMOSD, и которые проводят независимые исследования всех возникших во время исследования рецидивов. Комитет большинством голосов принимает решение о том, соответствует ли каждый заявленный возникший во время исследования рецидив объективным критериям в отношении возникшего во время исследования рецидива. В отдельном Уставе задокументированы все критерии и процедуры вынесения решения по данному исследованию.

5.2.4 Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (EDSS)

10-балльная шкала EDSS по Куртцке (раздел 7.2) широко используется и считается валидным инструментом для количественной оценки инвалидности и мониторинга изменений инвалидности с течением времени (Kurtzke, J., *Neurology*, 33:1444-52, 1983). Шкала EDSS находится в диапазоне от 0 до 10,0 с шагом 0,5 единиц.

5.2.4.1. Расширенная шкала оценки степени инвалидизации

Общий балл EDSS определяется 2 факторами: походкой и FSS (раздел 5.2.4.2), как описано ниже.

Баллы EDSS, составляющие ниже 4,0, определяются с помощью FSS в отдельности.

Люди с баллами EDSS, составляющими 4,0 и больше, могут характеризоваться некоторой степенью нарушения походки.

Баллы EDSS от 4,0 до 9,5 определяются как способностью ходить, так и FSS.

5.2.4.2. Баллы функциональных систем

Функциональная система (FS) представляет собой сеть нейронных систем, отвечающих за определенные задачи/функции. С помощью EDSS присваивается балл тяжести клиническому состоянию пациента с использованием FSS, с помощью которого оценивают дисфункцию в следующих 8 FS (раздел 7.2). FS функциональных систем от 1 до 7 оценивается по шкале от 0 (низкий уровень проблем) до 5 или 6 (высокий уровень проблем) для отображения наилучшим образом уровня инвалидности, наблюдаемого клинически. Категория "Другие" состоит из любых других неврологических проявлений, связанных с NMOSD, и является дихотомической, где 0 означает отсутствие, а 1 означает любое наличие.

5.2.4.3. Специалист, выполняющий оценку по EDSS и FSS

Определение EDSS и FSS проводится лично обученным оценивающим специалистом. Специалист, выполняющий оценку по EDSS выполняет полное неврологическое обследование по Куртцке и документирует балл FSS и EDSS. Применяются следующие правила:

специалист, выполняющий оценку по EDSS, не должен представлять собой PI и не может принимать непосредственное участие в лечении пациента из испытания. По возможности специалист, выполняющий оценку по EDSS, должен быть врачом. Если используется специалист, выполняющий оценку по EDSS, не являющийся врачом (например, специализированная медсестра), этот оценивающий специалист должен быть

одобрен спонсором до проведения оценок.

специалист, выполняющий оценку по EDSS, не располагает информацией о всех других данных исследования, а также о всех других клинических данных пациента.

Не располагающий информацией по исследованию специалист, выполняющий оценку по EDSS, отвечает за выполнение оценок EDSS на протяжении всего исследования, в том числе во время рецидива. По возможности один и тот же не располагающий информацией оценивающий специалист выполняет EDSS для каждого пациента во время визитов, определенных в SoA.

Специалист, выполняющий оценку по EDSS, провел полное неврологическое обследование по Куртцке, как описано в разделе 7.2, и задокументировал баллы функциональных систем (FSS) и балл по шкале EDSS (Kurtzke, 1983).

Конкретные требования к квалификации специалиста, выполняющего оценку по EDSS, см. в учебных материалах, предоставленных спонсором. См. таблицу 5 касательно ролей и обязанностей исследователя и специалиста, выполняющего оценку по EDSS.

Таблица 5. Роли и обязанности исследователя/лечащего врача и специалиста, выполняющего оценку по EDSS.

Лечащий врач	Специалист, осуществляющий оценку по EDSS
<p>В указанные а протоколе моменты времени:</p> <p>Определение соответствия пациента критериям участия в исследовании</p> <p>Общее ведение пациента в течение исследования, в том числе введение исследуемого лекарственного средства и оценки безопасности</p>	<p>В указанные а протоколе моменты времени:</p> <p>Неврологическая оценка по Куртцке</p> <p>Документирование FSS</p> <p>Регистрация балла EDSS</p>
<p>Во время рецидива:</p> <p>Исходная оценка пациента</p> <p>Обеспечение того, чтобы специалист, осуществляющий оценку по EDSS, зарегистрировал FSS и балл EDSS^a</p> <p>Осуществление полного неврологического обследования</p> <p>Определение того, наблюдался ли у пациента возникший во время исследования рецидив</p> <p>Определение тяжести рецидива по OSIS</p>	<p>Во время рецидива:</p> <p>Осуществление неврологической оценки по Куртцке</p> <p>Документирование FSS</p> <p>Регистрация балла EDSS</p>

Оценка VA ^a , конформационных полей зрения и цветового зрения ^a Оценка подвижности по HAI ^a Обеспечение того, чтобы пациент выполнил EQ-5D и SF-36 Лечение рецидива	
---	--

EDSS=Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; EQ-5D=Европейский опросник оценки качества жизни с 5 параметрами; FSS=балл функциональной системы; HAI=индекс ходьбы Хаузера; OSIS=Шкала оптико-спинального нарушения; SF-36=краткая форма опросника состояния здоровья; VA=острота зрения.

^a Может осуществляться исследователем или уполномоченным лицом.

5.2.5. 5 параметров EuroQoL (EQ-5D)

Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D) (фигура 5) представляет собой стандартизированный инструмент самооценки для измерения связанного со здоровьем QoL, который использовался при широком спектре патологических состояний, в том числе NMOSD (Schrag, A. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 69:67-73, 2000). EQ-5D состоит из 2 страниц: описательной системы EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQ VAS) (фигура 5). EQ-5D назначают перед другими исследовательскими процедурами при каждом визите.

5.2.5.1. Описательная система EQ-5D

Описательная система представляет собой 5-компонентную шкалу, включающую подвижность, уход за собой, повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессивность. Каждый уровень оценивается по шкале, которая описывает степень проблем в этой области.

5.2.5.2. Визуальная аналоговая шкала EQ

EQ-5D VAS представляет собой шкалу общего состояния здоровья, в которой пациент выбирает число от 0 до 100 для описания состояния своего здоровья, где 100 означает "наилучшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить", а 0 означает "наихудшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить".

Эта информация может быть использована в качестве количественного показателя состояния здоровья согласно оценке отдельных респондентов. Ранее опубликованные исследования членов EuroQoL Group демонстрируют предварительные доказательства осуществимости, надежности и валидности данного инструмента.

5.2.6. Краткая форма опросника состояния здоровья (SF-36)

SF-36 представляет собой самоотчет из 36 пунктов по связанному со здоровьем качеству жизни (Stewart, A. L., & Ware, J. E., Jr. (Eds.). (1992). *Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach*. Durham, NC: Duke University Press.; Ware, J. E., Jr. (1988). *How to score the revised MOS short-form health scales*. Boston: Institute for the Improvement of Medical Care and Health, New England Medical Center.). Он содержит 8

подшкал, с помощью которых измеряют различные связанные с состоянием здоровья области качества жизни: физическое функционирование, ролевые ограничения в связи с физическими проблемами, телесная боль, общее восприятие здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевые ограничения в связи с эмоциональными проблемами и психическое здоровье. Два обобщенных балла представляют собой обобщение физического компонента и обобщение психического компонента. Для SF-36 единый общий балл отсутствует.

5.2.7. Индекс ходьбы Хаузера (HAI)

HAI представляет собой шкалу оценки, разработанную для оценки подвижности посредством оценивания времени и степени содействия, необходимых для прохождения 25 футов (фигура 7). Лечащий врач или соответствующим образом обученное уполномоченное лицо проводят тест HAI во время определенных в протоколе визитов (фигура 3), как вкратце описано ниже.

Пациентов просят пройти отмеченный маршрут длиной 25 футов так быстро и безопасно, как это только возможно.

Экзаменатор записывает время и тип требуемого содействия (например, трость, ходунки, костыли). Шкала оценки также включает категории для пациентов, которые не могут ходить.

Хотя ходьба пациента рассчитывается по времени, данное время не используется непосредственно, а используется в сочетании с другими факторами для оценки пациента по порядковой шкале с 11 градациями (Bethoux, F. and Bennett, S., *Int. J. Care*, 13:4-14, 2011). Эта оценка проводится для всех пациентов в данном исследовании.

5.2.8. Шкала оптико-спинального нарушения (OSIS)

OSIS представляет собой систему оценки для оценивания тяжести рецидива (фигура 8). Баллы подшкалы OSIS VA используются для классификации тяжести ON. Оценки двигательной подшкалы OSIS и оценки сенсорной подшкалы используют для классификации тяжести TM. OSIS оценивается лечащим врачом на исходном уровне и во время возникшего во время исследования рецидива. Дополнительные инструкции по оценке OSIS при возникшем во время исследования рецидиве представлены в разделе 5.2.3.2.

5.2.9. Офтальмологическое обследование

5.2.9.1. Конфронтационные поля зрения

Конфронтационные VF оцениваются лечащим врачом. Для этих оценок крайне важно знать офтальмологический статус на исходном уровне для того, чтобы изменения при обследовании можно было использовать для оценки предшествующего или имеющегося в настоящее время ON. Центральные скотомы часто встречаются у пациентов, у которых наблюдается ON; однако дефицит поля зрения может проявляться широким спектром паттернов (Keltner, J. et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 128:543-53, 1999).

5.2.9.2. Цветовое зрение

Цветовое зрение оценивается лечащим врачом или любым уполномоченным

лицом, прошедшим соответствующую подготовку, с использованием таблиц Ишихара. Потеря цветового зрения может представлять собой маркер ON и, следовательно, важный инструмент оценки при NMOSD.

5.2.9.3. Острота зрения

Острота зрения обычно поражается в результате ON, прогрессируя в течение периода от нескольких часов до нескольких дней. Диаграмма колец Ландольта используется для оценки VA.

Кольцо Ландольта состоит из кольца, которое имеет разрыв, что делает его похожим на букву С. Зазор может находиться в разных положениях (обычно слева, справа, снизу, сверху и под углом 45° между ними), а задача тестируемого человека заключается в определении того, на какой стороне находится разрыв. Размер буквы С и ее разрыва уменьшают до тех пор, пока пациент не достигнет определенного уровня ошибок. Минимальный воспринимаемый угол разрыва принимается за показатель остроты зрения.

Лечащий врач или соответствующим образом обученное уполномоченное лицо проводят тест VA во время определенных в протоколе визитов (фигура 3), как описано ниже.

Тест проводится на стандартном расстоянии, обычно 6 метров или 20 футов.

Диаграмма колец Ландольта обычно регистрируется в виде соотношения расстояния (6 метров или 20 футов) и остроты зрения, поэтому для нормальной остроты зрения она будет регистрироваться в виде 20/20 или 6/6. Иногда это вводится в виде знаменателя дроби Ландольта (в США) или в виде десятичной дроби (за пределами США).

Тест всегда проводится с наилучшей возможной коррекцией (например, при ношении очков), по мере необходимости, и каждый глаз тестируется независимо.

5.2.10 Магнитно-резонансная томография и оптическая когерентная томография

Выполняются МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника (контраст не обязателен) и обследования ОСТ на исходном уровне. Могут быть допущены исключения (например, на основании недавнего результата в прошлом, доступного для исследования), если это одобрено медицинским монитором компании Alexion.

Во время рецидива проводят МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и/или грудного отдела позвоночника (контраст не обязателен) и/или ОСТ для оценки потенциального рецидива по усмотрению исследователя, если он считается клинически значимым.

Оценки в периоде последующего наблюдения проводятся непосредственно после возникшего во время исследования рецидива, если исследователь решит, что они показаны (раздел 5.2.3).

5.3. Оценки безопасности

Запланированные моменты времени для проведения всех оценок безопасности представлены в SoA (фигуры 2 и 3).

5.3.1. Физикальное обследование

Полное физикальное обследование включает, как минимум, оценки следующих органов/систем органов: кожи, головы, ушей, глаз, носа, горла, шеи, лимфатических узлов, пульса, грудной клетки, сердца, живота, конечностей и опорно-двигательного аппарата. Направленное физикальное обследование включает, как минимум, релевантное обследование системы организма, основанное на заключении исследователя и симптомах пациента.

Исследователи обращают особое внимание на клинические признаки, связанные с перенесенными тяжелыми заболеваниями. Для согласованности Предпринимают все возможное, чтобы физикальное обследование проводилось одним и тем же квалифицированным участвующим в исследовании персоналом исследовательского центра при каждом визите исследования. Дополнительное физикальное обследование может быть выполнено по медицинским показаниям во время исследования по усмотрению исследователя.

5.3.2. Рост и вес

Вес тела измеряется в фунтах или килограммах. Рост измеряется в дюймах или сантиметрах.

5.3.3. Основные показатели жизнедеятельности

Оценивают температуру в полости рта ($^{\circ}\text{C}$ или $^{\circ}\text{F}$), частоту пульса, частоту дыхания (RR), систолическое и диастолическое кровяное давление (BP) (мм рт. ст.). Измерения кровяного давления и пульса оцениваются в положении сидя с помощью полностью автоматизированного устройства. Не автоматизированные методики используются только в том случае, если автоматизированное устройство недоступно. Измерению кровяного давления и пульса предшествует по меньшей мере 5 минут отдыха пациента в спокойной обстановке без отвлекающих факторов (например, телевизор, мобильные телефоны). В идеале для измерений для каждого пациента используется одна и та же рука.

5.3.4. Электрокардиограммы

Однократная ЭКГ в 12 отведениях выполняется во время определенных в протоколе визитов в SoA (фигуры 2 и 3) с использованием аппарата ЭКГ для измерения частоты сердечных сокращений и измерения интервалов PR, QRS, QT и QTc. Пациенты лежат на спине в течение примерно 5-10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ. Исследователь или квалифицированное уполномоченное лицо несет ответственность за просмотр ЭКГ для оценки того, находится ли ЭКГ в пределах нормы, и определения клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и eCRF.

5.3.5. Карта безопасности пациента

Перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства пациентам в исследовании предоставляется карта безопасности пациента, которую они должны постоянно носить с собой. Карта предназначена для повышения информированности пациентов о риске инфекций, особенно менингококковой инфекции, и для содействия

быстрому распознаванию и раскрытию любых потенциальных признаков или симптомов инфекции, которые наблюдались в ходе исследования у пациентов в исследовании, а также для информирования пациентов о том, какие действия должны быть предприняты, если они испытывают признаки или симптомы инфекции.

При каждом визите в течение всего исследования персонал исследовательского центра следит за тем, чтобы у пациента имелась карта безопасности пациента.

5.3.6. Предшествующий и сопутствующий медицинский осмотр

Важно, чтобы исследователи или квалифицированное уполномоченное лицо проверяли каждый лекарственный препарат, который принимает пациент, перед началом исследования и при каждом визите.

5.3.6.1. Предшествующие лекарственные препараты

Предшествующие лекарственные препараты и/или вакцины (в том числе витамины, растительные препараты и те, которые обсуждаются в критериях исключения в разделе 2.2) и процедуры (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургическое вмешательство/биопсия или физиотерапия), которые пациент принимает или проходит в течение 30 дней до начала скрининга или в течение скринингового периода до введения первой дозы равулизумаба, а также любая менингококковая вакцина, введенная в течение последних 3 лет, будут зарегистрированы в eCRF пациента. Кроме того, будет собрана информация о всех лекарственных препаратах или видах терапии, когда-либо применявшихся для предупреждения рецидивов или неотложного лечения NMOSD (в том числе стероиды) до введения первой дозы равулизумаба.

5.3.6.2. Сопутствующие лекарственные препараты

Применение сопутствующих лекарственных препаратов и немедикаментозных видов терапии (раздел 6.5) оценивается во время исследования. При каждом визите пациентов опрашивают о любом новом лекарственном препарате или немедикаментозных видах терапии или изменениях в сопутствующих лекарственных препаратах и немедикаментозных видах терапии по сравнению с прошлым визитом. Сопутствующие лекарственные препараты и немедикаментозные виды терапии регистрируются в первичных документах и eCRF пациента.

5.3.7. Лабораторные оценки клинической безопасности

Исследователь изучает лабораторный отчет, документирует данное исследование и записывает любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, в разделе AE CRF. Лабораторные отчеты подаются вместе с первичными документами. Клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований представляют собой те, которые не ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния пациента.

Все лабораторные тесты со значениями, считающимися клинически значимо аномальными во время участия в исследовании или в течение 8 недель после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, повторяются до тех пор, пока значения не вернуться к норме или исходному уровню или перестанут считаться

клинически значимыми исследователем или медицинским монитором. Если такие значения не возвращаются к нормальному/исходному уровню в течение периода времени, который исследователь считает обоснованным, определяется этиология и уведомляется спонсор. Все требуемые протоколом лабораторные оценки, как определено в Приложении 2, проводятся в соответствии с Лабораторным руководством и SoA. Если лабораторные значения не определенных в протоколе лабораторных оценок, выполненных в местной лаборатории учреждения, требуют изменения лечения пациента или считаются исследователем клинически значимыми (например, АЕ или модификация дозы), то результаты регистрируются в CRF.

5.3.8. Суицидальные мысли и мониторинг поведенческого риска

Поскольку исследуемое лекарственное средство подлежит оценке в отношении неврологического показателя, пациенты, которых лечат исследуемым лекарственным средством, подвергаются соответствующему мониторингу и тщательному наблюдению в отношении суицидальных мыслей или поведения или любых других необычных изменений в поведении, особенно в начале и конце курса лечения исследуемым лекарственным средством или во время изменения дозы.

Исходная оценка суицидальных мыслей и поведения, а также суицидальные мысли и поведение, возникшие в результате вмешательства, подлежат мониторингу в ходе этого исследования с использованием Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS).

Во время исследования проводят 2 типа оценок C-SSRS: C-SSRS на исходном уровне (фигура 10) и C-SSRS-по сравнению с прошлым визитом (фигура 11). C-SSRS проводится лечащим врачом или соответствующим образом подготовленным уполномоченным лицом во время визитов, определенных в SoA, для гарантии того, что пациентов, у которых наблюдается наличие суицидальных мыслей или поведения, должным образом распознают и должным образом лечат или направляют для дополнительной оценки. При необходимости допускаются дополнительные оценки C-SSRS.

5.4. Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления

О нежелательных явлениях сообщается исследователю пациентом (или, при необходимости, лицом, осуществляющим уход, замещающим его лицом или законным представителем пациента).

Исследователь и любые квалифицированные уполномоченные лица несут ответственность за обнаружение, документирование и запись явлений, которые соответствуют определению АЕ или SAE, и продолжают нести ответственность за отслеживание АЕ, которые являются серьезными, считаются связанными с исследуемым лекарственным средством или процедурами исследования, или которые вызывают досрочное прекращение пациентом введения исследуемого лекарственного средства (см. раздел 4).

Для данного испытания информация о рецидивах, которые не соответствуют

критериям SAE, записывается в первичных документах и в eCRF в качестве части визитов для оценки рецидивов и о них не сообщается как о АЕ.

5.4.1. Период времени и частота сбора информации о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях

Все АЕ и SAE собирают с момента подписания ICF до последнего визита в моменты времени, определенные в SoA (фигура 2 и 3).

Все SAE регистрируют и о них сообщают спонсору или уполномоченному лицу незамедлительно и ни при каких обстоятельствах не позже чем через 24 часа, как указано на фигурах 2 и 3. Исследователь будет направлять спонсору любые обновленные данные о SAE в течение 24 часов после получения информации.

Исследователи не обязаны активно искать АЕ или SAE после завершения участия в исследовании. Однако, если исследователь узнает о каком-либо SAE, в том числе смерти, в любое время после того, как пациент был исключен из исследования, и он/она считает, что это явление обоснованно связано с исследуемым лекарственным средством или участием в исследовании, исследователь должен незамедлительно уведомить об этом спонсора.

5.4.2. Способ обнаружения АЕ и SAE

Будут предприняты меры, чтобы не допустить введения систематической ошибки при обнаружении АЕ и/или SAE. Открытый и не навязчивый вербальный опрос пациента является предпочтительным способом установления частот возникновения АЕ.

5.4.3. Последующее наблюдение АЕ и SAE

После первоначального отчета о АЕ/SAE от исследователя требуется активное наблюдение за каждым пациентом при последующих визитах/контактах. Все SAE и АЕ, представляющие особый интерес (AESI; как определено в разделе 5.4.6), наблюдаются до разрешения, стабилизации, объясняется явления каким-либо иным образом или до потери связи с пациентом для последующего наблюдения (как определено в разделе 4.3). Прилагаются все усилия для выполнения определенных в протоколе процедур последующего наблюдения для оценки безопасности.

5.4.4. Требования к нормативной отчетности для SAE

Незамедлительное уведомление спонсора о SAE, выполняемое исследователем, необходимо для соблюдения правовых и этических обязательств в отношении безопасности пациентов и безопасности исследуемого лекарственного средства, проходящего клиническое изучение.

Спонсор несет юридическую ответственность за уведомление как местного регулирующего органа, так и других регулирующих органов о безопасности исследуемого лекарственного средства, проходящего клиническое изучение. Спонсор соблюдает действующие в стране нормативные требования, касающиеся отчетности по безопасности перед регулирующим органом, Институциональными контрольными советами (IRB)/Независимыми комитетами по этике (IEC) и следователями.

О предполагаемых непредвиденных серьезных побочных реакциях (SUSAR)

сообщается в соответствии с местными нормативными требованиями и политикой спонсора и при необходимости информация направляется исследователям.

Исследователь, который получает от спонсора отчет о безопасности, в котором описывается SAE или другая специфическая информация о безопасности (например, краткое изложение или перечень SAE), а затем подает его вместе с брошюрой исследователя и уведомляет IRB/IEC, при необходимости в соответствии с местными требованиями.

5.4.5 Беременность

Выполнение теста на беременность проводится для всех WOCBP в определенные в протоколе моменты времени в SoA (фигуры 2 и 3). Тесты на беременность (с использованием мочи или сыворотки крови) также могут быть выполнены в любое время в ходе исследования по усмотрению исследователя.

Перед введением исследуемого лекарственного средства для WOCBP требуется отрицательный тест на беременность. Применяются следующие правила.

Подробную информацию обо всех беременностях у пациенток и, если указано, у партнерш пациентов мужского пола собирают после начала введения исследуемого лекарственного средства и до прерывания беременности.

Если сообщается о беременности, исследователь информирует спонсора в течение 24 часов после того, как узнает о беременности.

Аномальные исходы беременности (например, самопроизвольный аборт, гибель плода, мертворождение, врожденные аномалии, внематочная беременность) считаются SAE. Беременность в отдельности не считается АЕ.

Если пациентка забеременеет, введение исследуемого лекарственного средства будет немедленно прекращено, о чем будет уведомлен спонсор. Каждая беременность отслеживается до полного срока, и спонсор уведомляется об исходе.

5.4.6. Нежелательные явления, представляющие особый интерес

Информацию о менингококковых инфекциях собирают в качестве информации о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес (AESI).

5.5. Лечение передозировки

Для данного исследования любая доза исследуемого лекарственного средства, превышающая ту, которая определена в протоколе, считается передозировкой.

Случайная передозировка без какой-либо ассоциации с лабораторными отклонениями или клиническими симптомами не рассматривается в качестве АЕ. О передозировке сообщается исследователю спонсором в течение 24 часов, независимо от ее ассоциации с АЕ или без него.

Спонсор не рекомендует специфическое лечение передозировки.

В случае передозировки исследователь должен:

Незамедлительно связаться с медицинским монитором.

Осуществлять тщательный мониторинг пациента в отношении любых АЕ/SAE.

Получить образец плазмы крови для РК анализа, если этого потребует

медицинский монитор (определяется в каждом конкретном случае).

Задokumentировать количество избыточной дозы, а также время передозировки в CRF.

Решения касательно прерывания введения дозы будут приниматься исследователем после консультации с медицинским монитором на основании клинической оценки пациента.

5.6. Фармакокинетика и фармакодинамика

Образцы крови для определения концентрации лекарственного средства в сыворотке крови и PD оценок будут собраны до и после введения исследуемого лекарственного средства в моменты времени, как определено в SoA (фигуры 2 и 3). Образцы спинномозговой жидкости (CSF) для PK и PD оценок необязательны в определенные в протоколе моменты времени (фигуры 2 и 3), и будут получены только от пациентов, которые дают согласие на сбор CSF. Инструкции по сбору и обращению с биологическими образцами будут предоставлены спонсором. Фактическая дата и время (в 24-часовом формате) сбора каждого образца будут записаны в eCRF и в форме запроса центральной лаборатории. Дополнительная информация о сборе образцов, в том числе требования к объему крови, содержится в лабораторном руководстве.

5.6.1 Сбор образцов в течение периода исследования

Образцы крови для PK и PD оценок на исходном уровне (B) и образцах с минимальным содержанием лекарственного препарата (T) будут собраны перед введением дозы, в течение 90 минут до введения исследуемого лекарственного средства во время визитов, определенных в SoA (раздел 1.3). Образец крови перед введением дозы может быть взят посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы крови для PK и PD оценок после введения дозы (P) будут собраны после введения дозы, в течение 120 минут после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. Образцы крови после введения дозы будут взяты из противоположной руки пациента, в которую не осуществляли инфузию. Образцы крови во время визита без введения дозы можно взять в любое время. В случае незапланированного визита образец крови для PK и PD оценок будет взят так быстро, как только возможно.

5.6.2 Сбор образцов в течение периода исследования

Образец крови для PK и PD анализов будет взят в любое время во время запланированного визита для оценки рецидива. Однако, если график сбора образцов крови, ассоциированных с рецидивом, совпадает с плановым сбором образцов, определенным в SoA (фигуры 2 и 3), необходимо следовать указаниям в отношении планового сбора образцов крови для PK и PD оценок во время исследования (раздел 5.6.1).

В течение возникшего во время исследования рецидива, если пациент получает PE/PP и дополнительную дозу равулизумаба во время визита для оценки рецидива, следует собрать 3 образца крови для PK и PD оценок со следующими интервалами:

1. За от примерно 5 до 90 минут до PE/PP
2. После PE/PP и перед инфузией исследуемого лекарственного средства

3. Через по меньшей мере 60 минут после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства

Если пациент получает РЕ/РР во время любого визита, кроме визита для оценки рецидива, образцы крови для РК и РД оценок будут собраны непосредственно до и после каждого сеанса РЕ/РР. Также будет собран образец после введения дозы (например, через 1 час после завершения дополнительной инфузии исследуемого лекарственного средства).

5.7. Генетика

В данном исследовании предварительно определенные генетические анализы отсутствуют.

5.8. Исследование биомаркеров

5.8.1. Исследование исследовательских биомаркеров

Образцы крови для исследования биомаркеров будут собраны у всех пациентов в моменты времени, определенные в SoA (фигуры 2 и 3). Образцы CSF являются необязательными образцами для исследования биомаркеров и должны быть собраны только у пациентов, которые дали согласие на сбор образцов CSF. Биомаркеры будут измеряться и включать, помимо прочего, оценки следующего:

Ав к AQP4 в определенные в протоколе моменты времени (раздел 1.3 SoA), в том числе во время периода оценки рецидива (подробности см. в разделе 5.2.3.2);

продукты системы комплемента;

маркеры нейровоспаления, такие как интерлейкин 6 (IL-6);

маркеры повреждения нервной системы, такие как легкая цепь нейрофиламента (NfL).

5.8.2. Последующие исследования биомаркеров

Сбор образцов для анализа ДНК и РНК не является обязательным. Образцы крови для анализа ДНК и РНК должны быть собраны только у пациентов, которые дали на это согласие. Последующее тестирование ДНК и РНК этих образцов предусматривает без ограничения специфические гены-кандидаты/полногеномный анализ.

Оставшиеся образцы для проведения фармакокинетических, фармакодинамических, иммуногенных и биомаркерных тестов будут храниться для последующего исследования биомаркеров. Могут быть проведены анализы вариантов биомаркеров, которые, как считается, играют роль в активности/прогрессировании NMOSD или ответе на лечение равулизумабом. Эти образцы также можно использовать для разработки способов, анализов, прогностических и/или сопутствующих видов диагностики, связанных с мишенью исследуемого лекарственного средства, патологическим процессом, путями, ассоциированными с патологическим состоянием, и/или механизмом действия исследуемого лекарственного средства.

Образцы могут храниться в течение максимального срока в соответствии с местным законодательством после последнего визита последнего пациента для исследования в учреждении, выбранном спонсором для проведения дополнительных анализов.

5.9. Оценки иммуногенности

Антитела к лекарственным средствам (ADA) в виде антител к равулизумабу будут оцениваться в образцах сыворотки крови, собранных перед введением дозы (в течение 5-90 минут до начала инфузии исследуемого лекарственного средства) у всех пациентов в соответствии с SoA (фигуры 2 и 3).

Кроме того, образцы сыворотки крови также должны быть собраны во время последнего визита у пациентов, которые досрочно прекратили введение исследуемого лекарственного средства или вышли из исследования.

Образцы сыворотки крови будут подвергнуты скринингу в отношении антител, связывающихся с равулизумабом, и будет сообщен титр подтвержденных положительных образцов. Другие анализы могут быть выполнены для проверки стабильности антител к равулизумабу и/или дополнительной характеристики иммуногенности равулизумаба.

Обнаружение и характеристика антител к равулизумабу будет проведена с использованием валидированного метода анализа спонсором или под его наблюдением. Образцы могут быть дополнительно охарактеризованы для определения титра и наличия нейтрализующих антител, если это будет сочтено необходимым. Образцы могут храниться в течение максимального периода времени в соответствии с местным законодательством после последнего визита последнего пациента для исследования в учреждении, выбранном спонсором для проведения дополнительного анализа иммунных ответов на равулизумаб.

5.10. Использование медицинских ресурсов и экономические аспекты здоровья

Данные об использовании медицинских ресурсов и экономические аспекты здоровья, ассоциированные с обращениями за медицинской помощью, будут собраны в CRF исследователем и персоналом исследовательского центра для всех пациентов на протяжении всего исследования. Процедуры, тесты и встречи, предусмотренные протоколом, исключены.

Собранные данные могут быть использованы для проведения исследовательского экономического анализа и будут включать:

количество хирургических вмешательств и других выбранных процедур (стационарных и амбулаторных);

продолжительность госпитализации;

количество и тип диагностических и терапевтических тестов и процедур.

6. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

6.1. Статистические гипотезы

Время до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива будет оцениваться с использованием логрангового критерия; нулевая гипотеза будет состоять в том, что различия в кривых выживаемости в группах лечения равулизумабом и плацебо отсутствуют. Альтернативная гипотеза будет заключаться в том, что между двумя кривыми выживаемости имеется разница, и равулизумаб превосходит плацебо.

Установленная оценка ARR будет представлена с 95% доверительным интервалом

(CI) для получения оценки установленной частоты ARR для пациентов, которых лечат равулизумабом. Хотя формальное тестирование гипотезы об установленной ARR не будет проводиться, мы ожидаем, что у пациентов, которых лечат равулизумабом, будет иметься низкая ARR и что верхняя граница 95% CI не превысит 0,25 рецидива/пациенто-год.

Для HAI нулевая гипотеза будет заключаться в том, что шансы на лучший исход будут одинаковыми в группе равулизумаба и в группе плацебо. Альтернативная гипотеза будет заключаться в том, что имеет место разница в шансах на лучший исход между группами лечения и что равулизумаб характеризуется более высокими шансами на лучший исход.

Для индекса EQ-5D и EQ-5D VAS нулевая гипотеза будет заключаться в том, что какая-либо разница между распределением в группе равулизумаба и группе плацебо отсутствует. Альтернативная гипотеза будет заключаться в том, что существует разница между распределением групп лечения и что равулизумаб превосходит плацебо.

Для EDSS нулевая гипотеза будет заключаться в том, что шансы на худший исход будут одинаковыми в группе равулизумаба и в группе плацебо. Альтернативная гипотеза будет заключаться в том, что имеет место разница в шансах на худший исход между группами лечения и что шансы на худший исход выше в группе плацебо.

6.2. Определение размера выборки

Это открытое внешнее плацебо-контролируемое исследование для оценки равулизумаба у пациентов с NMOSD с первичной конечной точкой, представляющей собой время до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива. Группа лечения плацебо в исследовании NCT01892345 будет выступать в качестве внешнего контроля.

Предположения о размере выборки и расчете мощности для данного исследования с использованием первичной конечной точки, времени до первого рецидива, являются следующими:

- лог-ранговый тест для сравнения равулизумаба с плацебо;
- 47 пациентов в группе лечения плацебо;
- мощность, составляющая 90%;
- двусторонний 5% уровень значимости;
- уровень присутствия пациентов, исключенных из исследования, составляющий 2-10%;
- уровень пациентов без рецидивов, составляющий 92%, в группе равулизумаба через 12 месяцев;
- уровень пациентов без рецидивов, составляющий 63%, в группе плацебо через 12 месяцев.

С учетом этих предположений максимальный размер выборки, составляющий примерно 55 пациентов в группе лечения равулизумабом, обеспечивает по меньшей мере 90% мощность для обнаружения разницы во времени лечения до первого установленного рецидива.

6.3. Популяции для анализа

Для целей анализа определены следующие популяции, как показано в таблице 6.

Таблица 6. Популяции для анализа.

Популяция	Описание
Полный набор данных для анализа (FAS)	Все пациенты, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства.
Набор для изучения безопасности	Все пациенты, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства.
Набор в соответствии с протоколом (PPS)	PPS представляет собой поднабор FAS, из которого были исключены пациенты с существенными отклонениями от протокола. Популяция PP будет включать всех пациентов, которые Не имеют существенных отклонений от протокола или ключевых отклонений от критериев включения/исключения, которые потенциально могут влиять на эффективность; Пациенты, которые получили по меньшей мере 80% требуемых для лечения доз, пока они находились в периоде лечения. Дополнительные подробности будут предоставлены в плане статистического анализа (SAP)
Набор для фармакокинетического анализа (PKS)	Все пациенты, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства и для которых были получены подлежащие оценке фармакокинетические данные

6.4. Статистический анализ

Первичный анализ будет проведен, когда все пациенты завершат основной период лечения. Этот анализ будет включать все данные исследования эффективности, безопасности и PK/PD оценок для подачи в регулирующие органы и станет окончательным анализом основного периода лечения. SAP для поддержки первичного анализа будет разработан и завершен вскоре после того, как протокол станет окончательным. При необходимости до завершения долгосрочного дополнительного периода будет разработан окончательный SAP для описания любых дополнительных долгосрочных анализов эффективности и безопасности. Этот раздел представляет собой обобщение запланированных статистических анализов первичной и вторичных конечных точек эффективности и анализов безопасности.

Обобщенная статистика будет рассчитываться и отображаться в зависимости от группы лечения и визита, где это применимо. Описательная статистика для непрерывных переменных будет минимально предусматривать количество пациентов, среднее значение,

стандартное отклонение, минимум, медиану и максимум. Для категориальных переменных будут представлены частоты и проценты. При необходимости будут предоставлены графические отображения. Все статистические анализы будут выполнены на основе 2-сторонней ошибки I типа, составляющей 5%, если не указано иное. Отсутствующие данные учитываться не будут.

Анализы будут выполнены с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше.

6.4.1. Анализы эффективности

Для учета потенциальных различий в исходных характеристиках между группой равулизумаба и внешним контролем плацебо, анализ эффективности будет включать методологии ковариатной корректировки, при целесообразности. Подробная информация будет представлена в SAP.

6.4.1.1. Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой эффективности является время до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива. Исследование будет считаться достигшим своей первичной цели эффективности, если между группой лечения равулизумабом и группой плацебо наблюдается статистически значимая разница (например, p -значение $< 0,05$) для первичной конечной точки, представляющей собой время до первого подтвержденного возникшего во время исследования рецидива. Для сравнения групп лечения в отношении первичной конечной точки будет использоваться логранговый критерий. Соотношение рисков и снижение риска будут обобщены на основе модели пропорциональных рисков Кокса. Доверительные интервалы (95%) будут представлены для оценочной доли пациентов, у которых не было рецидивов, в различные моменты времени (например, неделя 26, неделя 50) на основе дополнительного логарифмического преобразования. Для обеих групп лечения будут получены кривые Каплана-Мейера.

Анализы чувствительности первичной конечной точки будут описаны в SAP.

6.4.1.2. Вторичная(вторичные) конечная(конечные) точка(точки)

6.4.1.2.1. Установленная в процессе исследования ARR

Установленная в процессе исследования ARR будет представлена описательно, демонстрируя оценку группы лечения равулизумабом и 95% CI из модели регрессии Пуассона, в которой логарифм времени в периоде исследования будет использоваться в качестве переменной смещения, а ARR в прошлом будет представлять собой ковариату в модели. Эта конечная точка будет считаться статистически значимой, если верхняя граница 95% CI $\leq 0,25$ рецидивов в год.

6.4.1.2.2. Оценка индекса EuroQoL с 5 параметрами (EQ-5D) и EQ-5D VAS

Изменение индекса EQ-5D от исходного уровня до 6-недельного периода после рецидива/конца основного периода лечения (т.е. для группы плацебо: 6 недель после рецидива для пациентов, у которых имелись рецидивы, или конца исследования NCT01892345 (EOS) для пациентов, у которых отсутствовали рецидивы; для группы

равулизумаба: 6 недель после визита для оценки рецидива для первого наблюдаемого рецидива для пациентов, у которых имеются рецидивы, и оценка индекса EQ-5D на основе визита в конце основного периода лечения для пациентов, у которых отсутствовал рецидив) будут проанализированы с использованием непараметрического анализа ковариации (ANCOVA) с поправкой на исходный балл индекса EQ-5D. Исходный уровень определяется как последняя доступная оценка перед началом лечения для всех пациентов, независимо от их группы лечения.

Изменения от исходного уровня до 6-недельного периода после рецидива/периода EOPT в EQ-5D VAS будут проанализированы, как описано для изменения индекса EQ-5D, с использованием непараметрического ANCOVA, скорректированного в отношении исходного уровня EQ-5D VAS.

6.4.1.2.3. Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (EDSS)

Изменение показателя EDSS от исходного уровня до 6-недельного периода анализа после рецидива/EOPT будет рассчитываться, как описано для конечных точек EQ-5D. Для EDSS данное изменение по сравнению с исходным уровнем будет классифицировано как клинически значимое ухудшение (отсутствие ухудшения, клиническое ухудшение). Эта конечная точка будет проанализирована с использованием модели логистической регрессии, включающей группу лечения и исходную EDSS в качестве ковариаты. Подробная информация будет представлена в SAP.

6.4.1.2.4. Индекс ходьбы Хаузера (HAI)

Изменение показателя HAI от исходного уровня до 6-недельного периода анализа после рецидива/EOPT будет рассчитываться, как описано для конечных точек EQ-5D. Для HAI данное изменение по сравнению с исходным уровнем будет классифицировано как клинически значимые изменения (клиническое улучшение, стабильное состояние, клиническое ухудшение). Эта 3-уровневая конечная точка будет проанализирована с использованием модели пропорциональных шансов, включающей группу лечения и исходную HAI в качестве ковариаты. Подробная информация будет представлена в SAP.

6.4.1.2.5. Учет множественных сравнений

Процедура закрытого тестирования будет применена для контроля ошибок первого рода при анализе первичной и вторичных конечных точек. Если первичная конечная точка является статистически значимой в пользу равулизумаба, вторичные конечные точки будут оценены в соответствии со следующим ранговым порядком:

1. Установленная в процессе исследования ARR
2. Клинически значимые изменения двигательной функции по сравнению с исходным уровнем, измеренные с помощью HAI
3. Изменение балла индекса EQ-5D по сравнению с исходным уровнем
4. Изменение балла EQ-5D VAS по сравнению с исходным уровнем
5. Клинически значимое ухудшение по сравнению с исходным уровнем балла EDSS

Тестирование гипотезы будет продолжаться от наиболее высокого ранга (№1)

установленного в процессе исследования ARR до наиболее низкого ранга (№5) балла EDSS, и если статистическая значимость не будет достигнута в конечной точке ($p \geq 0,05$ или верхний CI ARR $> 0,25$), то конечные точки более низкого ранга не будут считаться статистически значимыми. Доверительные интервалы и р-значения будут представлены для всех вторичных конечных точек эффективности в описательных целях, независимо от результатов процедуры закрытого тестирования.

6.4.1.3. Третичная(третичные)/исследовательская(исследовательские) конечная(конечные) точка(точки)

Общие результаты и анализ третичных и исследовательских конечных точек будут описаны в SAP.

6.4.2. Анализ безопасности

Все данные по безопасности будут обобщены с использованием набора для оценки безопасности.

6.4.2.1. Анализ нежелательных явлений

Анализ и отчет о АЕ будут основаны на нежелательных явлениях, возникающих во время лечения (TEAE), определяемых как АЕ, возникающие во время или после введения первой дозы равулизумаба. Частота TEAE будет обобщена по классам систем органов (SOC) и предпочтительному термину, с дополнительными обобщенными результатами, демонстрирующими тяжесть, связь с исследуемым лекарственным средством, TEAE, приводящие к преждевременному прекращению введения исследуемого лекарственного средства, и TEAE, приводящие к смерти. Обобщенные результаты TESAE также будут обобщены по SOC и предпочтительному термину, с дополнительным обобщенным результатом, демонстрирующим связь с исследуемым лекарственным средством. Эти обобщенные результаты будут представлены по группам лечения (равулизумаб, плацебо).

6.4.2.2. Анализ клинических лабораторных параметров, измерения основных показателей жизнедеятельности и параметров электрокардиограммы

Лабораторные измерения, а также их изменения по сравнению с исходным уровнем при каждом визите и отклонение от исходного уровня, если применимо, будут представлены в обобщенном виде. ЭКГ, в том числе интерпретация ЭКГ, частота сердечных сокращений, интервалы PR, QRS, QT и QTc и основные показатели жизнедеятельности также будут представлены в обобщенном виде.

6.4.2.3. Другие анализы безопасности

Будет представлено количество и процент пациентов в каждой из категорий C-SSRS, а также отклонения от исходного уровня.

6.4.3. Демографические и исходные характеристики

Демографические и исходные характеристики пациентов будут представлены в обобщенном виде по группам лечения с использованием набора для оценки безопасности. Будет представлена обобщенная статистика. Формальное тестирование гипотез проводиться не будет.

6.4.4. Распределение пациентов

Количество пациентов, прошедших скрининг, получивших лечение, завершивших исследование, досрочно прекративших исследование, причины досрочного прекращения исследования и пациенты, включенные в каждую группу анализа, будут представлены в обобщенном виде. Основные отклонения от протокола будут представлены в обобщенном виде по предварительно определенным категориям отклонений.

6.4.5. Медицинский/хирургический анамнез и анамнез нейромиеелита зрительного нерва со спектральным расстройством

Медицинский и хирургический анамнез будет представлен в обобщенном виде в Медицинском словаре нормативно-правовой деятельности (MedDRA) версии 21.0 или более поздней версии, с помощью SOC и PT. Анамнез NMOSD также будет представлен в обобщенном виде.

6.4.6. Предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты

Любой лекарственный препарат, принятый до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, будет считаться предшествующим лекарственным препаратом; и любой лекарственный препарат, принятый во время введения или после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, будет считаться сопутствующим лекарственным препаратом. Предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты будут представлены в обобщенном виде для всех пациентов в наборе для оценки анализа безопасности, в том числе IST для предупреждения рецидивов и лечения острых рецидивов. Лекарственные препараты будут кодироваться с использованием словаря лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения (WHODrug; самая последняя версия, доступная во время анализа).

6.4.7. Фармакокинетические, фармакодинамические анализы и анализы антител к лекарственным средствам

Индивидуальные данные о концентрации в сыворотке крови для всех пациентов, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба и которые имеют поддающиеся оценке фармакокинетические данные, будут использоваться для определения PK параметров равулизумаба.

Будут построены графики зависимости средней концентрации в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики зависимости концентрации в сыворотке крови от времени для отдельных пациентов. Фактическое время введения дозы и время отбора проб будут использоваться для всех расчетов. Описательная статистика будет рассчитана для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости. Оценку популяционной PK можно рассматривать с использованием данных данного исследования или в комбинации с данными других исследований.

Фармакодинамический анализ будет проведен для всех пациентов, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба и которые имеют поддающиеся оценке данные о PD.

Описательная статистика будет представлена для всех PD конечных точек

равулизумаба в каждый момент времени отбора проб (раздел 1.3). PD эффекты равулизумаба будут оценены посредством оценки абсолютных значений и изменений и процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Оценки PK/PD взаимосвязей равулизумаба могут быть изучены с использованием данных данного исследования или в комбинации с данными других исследований.

Для оценки иммуногенности наличие подтвержденных положительных ADA будет представлено в обобщенной виде. Кроме того, после подтверждения положительных результатов ADA образцы будут оценены в отношении титра ADA и наличия нейтрализующих антител.

6.5. Промежуточный анализ

Первичный анализ будет проведен, когда все пациенты завершат основной период лечения. Этот анализ будет включать все данные исследования эффективности, безопасности и PK/PD оценок для подачи в регулирующие органы и станет окончательным анализом основного периода лечения. Данный анализ не будет считаться промежуточным анализом. Промежуточные анализы, которые включают данные, собранные во время долгосрочного дополнительного периода, могут быть выполнены для поддержания требований к подаче заявок.

6.6. Комитет по мониторингу данных (DMC)

Данное исследование не будет включать DMC.

7. ПОДТВЕРЖДАЮЩАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

7.1. Приложение 1: Диагностические критерии нейромиеелита зрительного нерва со спектральным расстройством

Международная группа по диагностическим критериям диагностики NMOSD с AQP4-IgG (Wingerchuk, D. et al., *Neurology*, 85:177-89, 2015) - все 3 приведенных ниже критерия должны находить соответствие для постановки диагноза NMOSD в данном исследовании:

1. По меньшей мере 1 основная клиническая характеристика:

Неврит зрительного нерва

Острый миелит

Синдром area postrema: эпизод икоты или тошноты и рвоты невыясненной этиологии.

Острый стволовой синдром

Симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный клинический синдром с NMOSD-типичными дизэнцефальными поражениями на МРТ

Симптоматический церебральный синдром с типичными для NMOSD поражениями головного мозга, визуализируемыми на МРТ

2. Положительный тест на антитела к AQP4 с использованием наиболее эффективного доступного способа обнаружения (в данном исследовании требуется

клеточный анализ)

3. Исключение альтернативного диагноза

7.2. Приложение 2: Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (EDSS)

EDSS по Куртке представляет собой способ количественной оценки инвалидности при рассеянном склерозе (MS). EDSS заменила предыдущие шкалы оценки статуса инвалидизации, используемые при MS. С помощью EDSS количественно оценивалась инвалидность по 8 функциональным системам (FS) и она позволяет неврологам назначать балл функциональной системы (FSS) в каждой из них. FS представляют собой:

- пирамидальную
- мозжечковую
- стволовую
- сенсорную
- кишечника и мочевого пузыря
- зрительную
- церебральную
- другие

Значения EDSS с 1,0 до 4,5 относятся к людям с MS, которые полностью подвижны; значения EDSS с 5,0 до 9,5 определяются нарушением ходьбы, как показано на фигуре 4.

Таблица 7. Сокращения

Сокращение	Определение
Ab	Антитело
ADA	Антитело к лекарственному средству
AE	Нежелательное явление
AESI	Нежелательное явление, представляющее особый интерес
aHUS	Атипичный гемолитико-уремический синдром
ANCOVA	Ковариационный анализ
AQP4	Аквапорин-4
ARR	Среднегодовая частота рецидивов
AZA	Азатиоприн
B	Исходный уровень (образец)
BP	Кровяное давление
C5	Компонент 5 системы комплемента
CFR	Свод федеральных правил
CI	Доверительный интервал
CIOMS	Совет международных научно-медицинских организаций
ЦНС	Центральная нервная система

Сокращение	Определение
CRF	Индивидуальная регистрационная карта
CSF	Спинномозговая жидкость
C-SSRS	Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)
CTCAE	Общие терминологические критерии нежелательных явлений
D	День
DMC	Комитет по мониторингу данных
ECG	Электрокардиограмма
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ED	Досрочное прекращение лечения
EDC	Электронная система регистрации данных
EDSS	Расширенная шкала оценки степени инвалидизации
EOPT	Окончание основного лечения
EOS	Окончание исследования
EOT	Окончание лечения
EQ-5D	Европейский опросник оценки качества жизни по 5 параметрам
EQ VAS	Визуальная аналоговая шкала Европейского опросника оценки качества жизни
EuroQoL	Европейский опросник оценки качества жизни EuroQoL
FAS	Полный набор данных для анализа
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FS	Функциональная система
FSS	Баллы функциональных систем
FU	Последующее наблюдение
GCP	Надлежащая клиническая практика
gMG	Генерализованная миастения гравис
HAI	Индекс ходьбы Хаузера
HIPAA	Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HRT	Гормональная заместительная терапия
ICF	Форма информированного согласия

Сокращение	Определение
ICH	Международная конференция по гармонизации
IEC	Независимый комитет по вопросам этики
IgG	Иммуноглобулин G
IL-6	Интерлейкин 6
IMP	Исследуемый медицинский препарат
IPND	Международная группа по диагностике НМО
IRB	Институциональный наблюдательный совет
IST	Иммуносупрессивная терапия
IV	Внутривенный
IVIg	Внутривенный иммуноглобулин
IVMP	Метилпреднизолон для внутривенного применения
L	Низкий
MAA	Заявление о государственной регистрации лекарственного средства
mAb	Моноклональное антитело
MCV	Средний объем эритроцита
MedDRA	Медицинский словарь по нормативно-правовой деятельности
MMF	Микофенолата мофетил
MRC	Медицинский исследовательский совет
MRT	Магнитно-резонансная томография
MS	Рассеянный склероз
MTX	Метотрексат
N	Норма
н.п.	Не применимо
NfL	Легкая цепь нейрофиламента
NMO	Нейромиелит зрительного нерва
NMOSD	Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством
OCT	Оптическая когерентная томография
ON	Неврит зрительного нерва
OSIS	Шкала оптико-спинального нарушения
P	После введения дозы (образца)
PD	Фармакодинамический (фармакодинамика)
PE	Замещение плазмы крови
PI	Главный исследователь

Сокращение	Определение
PK	Фармакокинетический (фармакокинетика)
PNH	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
PP	Плазмаферез
PT	Основное лечение
q2w	Раз в две недели
q8w	Раз в восемь недель
QoL	Качество жизни
QT	Интервал между началом пика Q и окончанием пика T на ЭКГ
QTc	Скорректированный интервал QT
RAC	Комитет по экспертной оценке рецидивов
RBC	Эритроцит
RD	День возникновения рецидива
RND	Рибонуклеиновая кислота
RR	Частота дыхания
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SF	Краткая форма опросника состояния здоровья
SoA	График мероприятий
SOC	Системно-органный класс
SUSAR	Предполагаемые неожиданные серьезные побочные реакции
T	Минимальный
TAC	Такролимус
TEAE	Нежелательное явление, возникающее во время лечения
TESAE	Серьезное нежелательное явление, возникающее во время лечения
TFR	Время до первого рецидива
TM	Поперечный миелит
UMN	Верхний двигательный нейрон
USPI	Информация о назначении лекарственных препаратов в США
VA	Острота зрения
VAS	Визуальная аналоговая шкала
VF	Поля зрения
W	Неделя(недели)
WBC	Лейкоциты

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWIYQKPGKAPKLLIYG
 ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
 TKSFNREGC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
 MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYC
 ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVVDHKPSNTKVDKTVK
 KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE
 VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVLHHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCK
CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF
GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCKCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK
KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
PGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIFSNIYWIQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT
YTCNVDHKPSNTKVDKTVKCKCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALH _N HYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY _{AIS} VWRQAPGQGLEWMG GIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED _{TAVYYCARDTP} YFD YWGQGT _{LVTVSS}
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVY _{WYQQKPGQAPVLVIYDDSNR} PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED _{EADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK} LTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIID PDDSYTEYSPSFQGGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGG FDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDND RPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWV GAIYTGSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCA SDGGYDYPHAMHYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SKTHSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGG GTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWV GAIFTGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCAS DAGYDYPHAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV

YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASE
TESGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSSNYPNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI
FDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSSNYPNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI
FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNT
KVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нейромиелита зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:13, где аминокислотная последовательность содержит не более четырех аминокислотных замен в аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:13, и где аминокислотные замены не предусматривают лейцин 307 и серин 313, с обеспечением таким образом лечения NMOSD у субъекта.

2. Способ по п. 1, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:12, и вариабельную область легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO:8.

3. Способ по п. 1, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:13.

4. Способ по п. 1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11.

5. Способ по п. 1, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), которая находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$.

6. Способ по п. 1, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , равной 10 нМ или больше.

7. Способ по п. 1, где возраст субъекта составляет 18 лет или больше.

8. Способ по п. 1, где субъект является положительным в отношении антитела к AQP4.

9. Способ по п. 1, где у субъекта имеется по меньшей мере один приступ или рецидив за последние 12 месяцев.

10. Способ по п. 1, где субъект имеет балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), равный 7 или меньше.

11. Способ по п. 1, где антитело к C5 вводят без дополнительных иммуносупрессивных терапевтических средств (IST).

12. Способ по п. 1, где антитело к C5 вводят с по меньшей мере одним IST.

13. Способ по п. 12, где по меньшей мере одно IST выбрано из группы, состоящей из кортикостероида, азатиоприна (AZA), микофенолата мофетила (MMF), метотрексата (MTX) и такролимуса (TAC).

14. Способ по п. 1, где субъект весит по меньшей мере 40 кг.
15. Способ по п. 1, где терапевтически эффективная доза зависит от веса субъекта.
16. Способ по п. 1, где субъект демонстрирует по меньшей мере один симптом NMOSD.
17. Способ по п. 1, где если субъект весит от 40 или больше до менее 60 кг, и где
 - (a) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 2400 мг; и
 - (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3000 мг.
18. Способ по п. 1, где если субъект весит от 60 или больше до менее 100 кг, и где
 - (a) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 2700 мг; и
 - (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3300 мг.
19. Способ по п. 1, где если субъект весит 100 кг или больше, и где
 - (a) антитело к C5 вводят в день 1 цикла введения в нагрузочной дозе, составляющей 3000 мг; и
 - (b) в день 15 цикла введения и после этого раз в восемь недель в поддерживающей дозе, составляющей 3600 мг.
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше, в течение цикла введения.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше, в течение цикла введения.
22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание концентрации свободного C5, составляющей от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.
23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг раз в восемь недель после цикла введения в течение вплоть до двух лет.
24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент составлены для внутривенного введения.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациента ранее не лечили ингибитором комплемента.
26. Способ по любому из пп. 17-19, где цикл введения составляет в целом 26 недель лечения.
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит в результате

к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

28. Способ по п. 1, где субъект получает замещение плазмы крови (PE)/плазмаферез (PP).

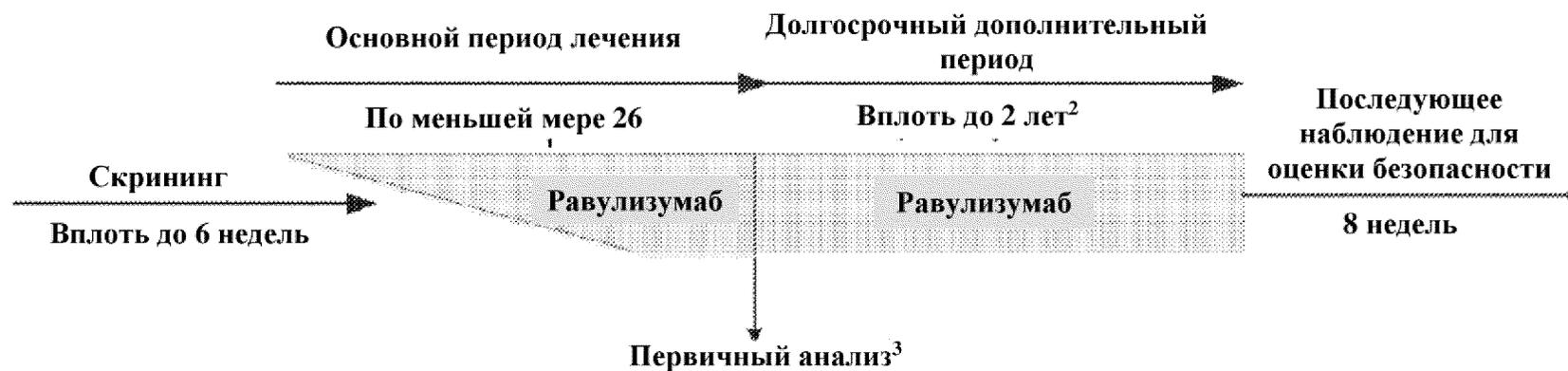
29. Способ по п. 28, где субъект необязательно получает дополнительную дозу равулизумаба в течение 4 часов после завершения PE/PP.

30. Способ по п. 29, где дополнительная доза составляет 1200-1800 мг антитела к C5.

31. Способ по п. 1, где у субъекта-человека наблюдается клинически значимое улучшение в отношении одного или нескольких клинических маркеров прогрессирования NMOSD после введения равулизумаба.

32. Способ по п. 31, где клинические маркеры прогрессирования NMOSD выбраны из группы, состоящей из ARR для подтвержденных возникших во время исследования рецидивов, балла EDSS, EQ-5D, SF-36, HAI и OSIS.

По доверенности



¹Все пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, будут получать равулизумаб в открытой схеме в течение основного периода лечения. Основной период лечения заканчивается, когда все пациенты выполнили визит на неделе 26 или досрочно прекратили лечение, а затем выполнили визит в конце основного лечения (ЕОПТ). Исходя из оценочной скорости включения в исследование, основной период лечения для каждого пациента будет составлять от 26 недель до 2 лет (включительно).

²Долгосрочный дополнительный период начинается, когда все пациенты выполнят их визит ЕОПТ. Пациенты будут продолжать получать равулизумаб в течение долгосрочного дополнительного периода продолжительностью до 2 лет или до тех пор, пока равулизумаб не будет одобрен и/или доступен (в соответствии с законодательством конкретной страны), в зависимости от того, что произойдет раньше.

³Первичный анализ для заявки на регистрацию будет выполнен в конце основного периода лечения и будет предусматривать все доступные данные по эффективности, безопасности и РК/PD/ADA, собранные за основной период лечения.

ФИГУРА 1

Визит ²	Скрининг	Лечение										Примечания	
	W от -6 до -1		W2	W6	W10	W18	W26	W34	W42	W50	W58		
Дни и окно		D1	D15 ± 2	D43 ± 2	D71 ± 2	D127 ± 2	D183 ± 2	D239 ± 7	D295 ± 7	D351 ± 7	D407 ± 7		
Общие оценки/процедуры													
Информированное согласие		X											
Медицинский анамнез		X											
Анамнез/диагноз NMOSD		X											
Тест на Ab к AQP4 (сыворотка крови)		X										Требования в отношении осуществления тестов см. в разделе 2.1.	
Включение/исключение		X											
Демографические данные		X											
Вес		X	X	X		X	X	X	X	X	X		
Рост		X											
Вакцинация против <i>N. meningitidis</i>		X										Пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции и при необходимости ревакцинированы в течение исследования (раздел 5.1.4)	
Тест на HIV		X										Тест предусматривает HIV-1 и HIV-2	
Тест на беременность (только WOCBP)		X	X	X		X	X	X	X	X	X	Требуется выполнение сывороточного теста на исходном уровне. Анализ мочи во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя	
Выдача карты безопасности пациента и карты симптомов NMO		X										Проинформируйте пациентов о необходимости постоянно носить с собой карту безопасности и приносить обе карты на запланированные визиты (раздел 5.2.2; раздел 5.3.5)	
Оценки фармакокинетических и фармакодинамических характеристик													
Образцы крови для определения PK/свободного C5			V/P	T/P	X	T/P	T/P	T/P				Т	Осуществите сбор образцов В (исходного уровня), Т (до введения дозы), Р (после введения дозы) и X (в любой момент времени) (раздел 5.6)
Образцы CSF для определения PK/свободного C5			V		T			T					Необязательно; осуществите сбор образцов В (исходного уровня) и Т (до введения дозы) у пациентов, которые дали согласие на сбор образцов для CST (раздел 5.6)

ФИГУРА 2

Визит ²	Скрининг	Лечение										Примечания
	W0г-6,ю-1		W2	W6	W10	W18	W26	W34	W42	W50	W58	
Дни и окно		D1	D15 ± 2	D43 ± 2	D71 ± 2	D127 ± 2	D183 ± 2	D239 ± 7	D295 ± 7	D351 ± 7	D407 ± 7	Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
Образцы крови для определения ADA		B					T			T		Осуществите сбор образцов B (исходного уровня) и T (до введения дозы) (раздел 5.9)
Оценки безопасности												
Физикальное обследование	X											
Целевое физикальное обследование		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Основные показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X	X					X			X		
Ранее полученные лекарственные препараты		X										
Сопутствующие лекарственные препараты		Непрерывный мониторинг										
Сопутствующие виды безмедикаментозной терапии/процедуры		Непрерывный мониторинг										
AE		Непрерывный мониторинг										
Клинические лабораторные тесты	X	X	X	X	X	X	X		X		X	Список тестов см. в разделе 7.2
Изучение карты безопасности пациента		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Изучение признаков и симптомов инфекций (раздел 5.3.5)
C-SSRS		X		X		X	X		X		X	2 типа оценок по C-SSRS: на исходном уровне (день 1) и по сравнению с прошлым визитом (раздел 5.3.8)
Оценки эффективности												
Неврологическое обследование ¹	X	X	X	X	X	X	X		X		X	
Карта симптомов и оценка NMO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Симптомы NMO будут оцениваться исследователем (раздел 5.2.2)
EQ-5D	X	X		X		X	X		X		X	По возможности осуществить перед другими процедурами
SF-36	X	X		X		X	X		X		X	По возможности осуществить перед другими процедурами
EDSS (включая FSS)	X	X		X		X	X		X		X	Осуществляется специалистом, выполняющим оценку по EDSS, для которого данные исследования замаскированы (раздел 5.2.4)

ФИГУРА 2

Визит ²	Скрининг		Лечение									Примечания
	W0т -6,до -1		W2	W6	W10	W18	W26	W34	W42	W50	W58	
Дни и окно		D1	D15 ± 2	D43 ± 2	D71 ± 2	D127 ± 2	D183 ± 2	D239 ± 7	D295 ± 7	D351 ± 7	D407 ± 7	
HAI	X	X		X		X	X		X		X	Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
OSIS ¹		X										
Офтальмологическое обслед.	X	X		X		X	X		X		X	В том числе тест Дондерса ¹ , цветовое зрение и острота зрения (раздел 5.2.9)
OCT	X											
MPT	X											Мозга, шейного отдела позвоночника и грудного отдела позвоночника; контраст не обязателен
Изучение биомаркеров												
Образцы крови		X	X	X				X				Образцы крови для определения ДНК и РНК являются не обязательными; образцы крови для определения ДНК собирают только в день 1.
Образцы CSF		X		X				X				Необязательно
Введение исследуемого лекарственного средства												
Равулизумаб		X	X		X	X	X	X	X	X	X	Вводят после осуществления всех остальных необходимых тестов/процедур
<p>Сокращения: ADA = антитело к лекарственному средству; AE=нежелательное явление; AQP4 = антитело к аквапорину 4; B = образец, отобранный на исходном уровне; C5= компонент 5 системы комплемента; CSF = спинномозговая жидкость; C-SSRS = Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; D = день; ДНК = дезоксирибонуклеиновая кислота; ECG = электрокардиограмма; ED = досрочное прекращение лечения; EDSS = Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; EQ = EuroQoL-5D; FSS = балл функциональной системы; HAI = Индекс ходьбы Хаузера; HIV = вирус иммунодефицита человека; MPT = магнитно-резонансная томография; NMOSD = нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством; OCT = оптическая когерентная томография; OSIS = шкала оптико-спинального нарушения; P = образец, отобранный после введения дозы; PK = фармакокинетический (фармакокинетика); РНК = рибонуклеиновая кислота; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья; T = образец с минимальной концентрацией препарата; W = неделя(недели) ; WOCBP = женщина детородного возраста</p> <p>¹Осуществляется лечащим врачом, который является исследователем и прошел надлежащую подготовку для осуществления оценки, предпочтительно одним и тем же лечащим врачом на протяжении всего исследования</p> <p>²При наличии обоснованных неожиданных обстоятельств, вследствие которых пациент не может присутствовать на визите исследования в исследовательском центре, спонсором может быть разрешено осуществление визита на дому после обсуждения с медицинским монитором компании Alexion. Такое решение будет приниматься на основе анализа конкретных вариантов.</p>												

ФИГУРА 2

	Лечение										Примечания
Визит ²	W66	W74	W82	W90	W98	W106	W114	W122	W130	W138	Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
Дни и окно	D463 ± 7	D519 ± 7	D575 ± 7	D631 ± 7	D687 ± 7	D743 ± 7	D799 ± 7	D855 ± 7	D130 ± 7	D967 ± 7	
Общие оценки/процедуры											
Вес	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Вакцинация против <i>N. meningitidis</i>											Пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции и при необходимости ревакцинированы в течение исследования* (раздел 5.1).
Тест на беременность (только WOCBP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Требуется выполнение сывороточного теста на исходном уровне. Анализ мочи во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя
Оценки фармакокинетических и фармакодинамических характеристик											
Образцы крови для определения РК/свободного C5	T/P		T/P			T/P			T/P		Осуществите сбор образцов T (до введения дозы), P (после введения дозы) (раздел 5.6)
Образцы CSF для определения РК/свободного C5			T						T		Необязательно; осуществите сбор образца T (до введения дозы) у пациента, который дал согласие на сбор образцов для CSF (раздел 5.6)
Образцы крови для определения ADA			T			T			T		Осуществите сбор образцов T (до введения дозы) (раздел 5.9)
Оценки безопасности											
Целевое физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Осуществите, если исследователь считает это необходимым (раздел 5.3.1)
Основные показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG						X					
Сопутствующие лекарственные препараты	Непрерывный мониторинг										
Сопутствующие виды безмедикаментозной терапии/процедуры	Непрерывный мониторинг										
АЕ	Непрерывный мониторинг										
Клинические лабораторные тесты		X		X		X		X		X	Список тестов см. в разделе 4.2
Изучение карты безопасности пациента	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Изучение признаков и симптомов инфекций (раздел 5/3/5)
		X		X		X			X		Проведите оценку по C-SSRS-по сравнению с прошлым визитом (раздел 5.3.8)

5/30

ФИГУРА 2

Визит ²	Лечение										Примечания
	W66	W74	W82	W90	W98	W106	W114	W122	W130	W138	
Дни и окно	D463 ± 7	D519 ± 7	D575 ± 7	D631 ± 7	D687 ± 7	D743 ± 7	D799 ± 7	D855 ± 7	D130 ± 7	D967 ± 7	Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
Оценки эффективности											
Неврологическое обследование ¹		X		X		X			X		
Карта симптомов и оценка NMO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Симптомы NMO будут оцениваться исследователем (раздел 5.2.2)
EQ-5D		X		X		X			X		По возможности осуществить перед другими процедурами
SF-36		X		X	X	X			X		По возможности осуществить перед другими процедурами
EDSS (включая FSS)		X		X		X			X		Осуществляется специалистом, выполняющим оценку по EDSS, для которого данные исследования замаскированы (раздел 5.2.4)
HAI		X		X		X			X		Осуществляется исследователем или прошедшим специальную подготовку уполномоченным лицом
Офтальмологическое обслед.		X		X		X			X		В том числе тест Дондерса ¹ , цветовое зрение и острота зрения (кольцо Ландольта) (раздел 5.2.9)
Изучение биомаркеров											
Образцы крови			X			X			X		Образцы крови для определения РНК являются не обязательными.
Образцы SCF			X								Необязательно
Введение исследуемого лекарственного средства											
Равулизумаб	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Вводят после осуществления всех остальных необходимых тестов/процедур
Сокращения: ADA = антитело к лекарственному средству; AE=нежелательное явление; В = образцы, отобранные на исходном уровне; C5= компонент 5 системы комплемента; CSF = спинномозговая жидкость; C-SSRS = Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; D = день; ECG = электрокардиограмма; ED = досрочное прекращение лечения; EDSS = Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; EQ-5D = EuroQoL-5D; FSS = балл функциональной системы; HAI = Индекс ходьбы Хаузера; NMO = нейромиелинит зрительного нерва; P = образец, отобранный после введения дозы; PK = фармакокинетический (фармакокинетика); РНК = рибонуклеиновая кислота; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья; T = образец с минимальной концентрацией препарата; W = неделя(недели); WOCBP = женщины детородного возраста											
¹ Осуществляется лечащим врачом, который является исследователем и прошел надлежащую подготовку для осуществления оценки, предпочтительно одним и тем же лечащим врачом на протяжении всего исследования											
² При наличии обоснованных неожиданных обстоятельств, вследствие которых пациент не может присутствовать на визите исследования в исследовательском центре, спонсором может быть разрешено осуществление визита на дому после обсуждения с медицинским монитором компании Alexion. Такое решение будет приниматься на основе анализа конкретных вариантов.											

ФИГУРА 2

	Лечение										FU	Примечания
Визит ³	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOT/FD	FU	
Дни и окно	D1023 ± 7	D1079 ± 7	D1135 ± 7	D119 ± 7	D1247 ± 7	D1303 ± 7	D1359 ± 7	D01415 ± 7	В пределах 14 D после PT			Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. См. раздел 4.4 в отношении EOPT. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
Общие оценки/процедуры												
Вес	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Вакцинация против <i>N. meningitidis</i>												Пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции и при необходимости ревакцинированы в течение исследования* (раздел 5.1.4)
Тест на беременность (только WOCBP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Требуется выполнение сывороточного теста на исходном уровне. Анализ мочи во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя
Оценки фармакокинетических и фармакодинамических характеристик												
Образцы крови для определения РК/свободного C5	T/P		T/P		T/P		T/P				T/P	Осуществите сбор образцов T (до введения дозы), P (после введения дозы) (раздел 5.6)
Образцы CSF для определения РК/свободного C5							T		X		T	Необязательно; необязательно до введения дозы у пациентов, которые дали согласие на сбор образцов для CSF (раздел 5.6)
Образцы крови для определения ADA	T		T		T		T		X		T	Осуществите сбор образцов T (до введения дозы) и X (раздел 5.9)
Оценки безопасности												
Целевое физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X Осуществите, если исследователь считает это необходимым (раздел 5.3.1)
Основные показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG			X								X	
лекарственные	Непрерывный мониторинг											
Сопутствующие виды безмедикаментозной терапии/процедуры	Непрерывный мониторинг											
АЕ	Непрерывный мониторинг											

ФИГУРА 2

	Лечение										FU	Примечания
Визит ³	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOТ/F D	FU	
Дни и окно	D1023 ± 7	D1079 ± 7	D1135 ± 7	D119 ± 7	D1247 ±7	D1303 ± 7	D1359 ± 7	D01415 ± 7	В пределах 14 D после РТ			Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. См. раздел 4.4 в отношении EOPT. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
Общие оценки/процедуры												
Клинические лабораторные тесты		X		X		X		X	X	X	X	Список тестов см. в разделе 7.2
Карта безопасности пациента	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Изучение признаков и симптомов инфекций (раздел 5.3.5)
C-SSRS ¹		X			X			X	X	X	X	Оценка по C-SSRS-по сравнению с прошлым визитом (раздел 5.3.8)
Оценки эффективности												
Неврологическое обследование ¹		X			X			X	X	X	X	
Карта симптомов и оценка NMO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Симптомы NMO будут оцениваться исследователем (раздел 5.2.2)
EQ-5D		X			X			X	X	X		По возможности осуществить перед другими процедурами
SF-36		X			X			X	X	X		По возможности осуществить перед другими процедурами
EDSS (включая FSS)		X			X			X	X	X		Осуществляется специалистом, выполняющим оценку по EDSS, для которого данные исследования замаскированы (раздел 5.2.4)
HAI		X			X			X	X	X		Осуществляется исследователем или прошедшим специальную подготовку уполномоченным лицом
Офтальмологическое обслед.		X			X			X	X	X		В том числе тест Дондерса ¹ , цветовое зрение и острота зрения (кольцо Ландольта) (раздел 5.2.9)
Изучение биомаркеров												
Образцы крови			X				X			X		Образцы крови для определения РНК являются не обязательными.
Образцы CSF							X			X		Необязательно
Введение исследуемого лекарственного средства												
Равулизумаб	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²	X		Вводят после осуществления всех остальных необходимых тестов/ необходимых
Сокращения: ADA = антитело к лекарственному средству; AE = нежелательное явление; В = образец, отобранный на исходном уровне; C% = компонент 5 системы комплемента; CSF = спинномозговая жидкость; C-SSRS = Шкала выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; D = день; ECG = электрокардиограмма; ED = досрочное прекращение лечения; EDSS = Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; EOPT = конец основного периода лечения;												

Визит ³	Лечение										FU	Примечания
	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOT/FD	FU	
Дни и окно	D1023 ± 7	D1079 ± 7	D1135 ± 7	D119 ± 7	D1247 ± 7	D1303 ± 7	D1359 ± 7	D01415 ± 7	пределах 14 D			Дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. См. раздел 4.4 в отношении EOPT. Визит для ED должен быть осуществлен, если пациенты досрочно прекращают лечение.
<p>EOPT = окончание лечения; EQ = EuroQoL-5D; FSS = балл функциональной системы; FU = последующее наблюдение; HAI = Индекс ходьбы Хаузера; NMO = нейромислит зрительного нерва; P = образец, отобранный после введения дозы; PK = фармакокинетический (фармакокинетика); RT = основное лечение; РНК = рибонуклеиновая кислота; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья; T = образец с минимальной концентрацией препарата; W = неделя(недели); WOCBP = женщина детородного возраста.</p> <p>¹Осуществляется лечащим врачом, который является исследователем и прошел надлежащую подготовку для осуществления оценки, предпочтительно одним и тем же исследователем на протяжении всего исследования</p> <p>²Если визит EOPT совпадет с запланированным визитом для введения дозы, вводят дозу равулизумаба.</p> <p>³При наличии обоснованных неожиданных обстоятельств, вследствие которых пациент не может присутствовать на визите исследования в исследовательском центре, спонсором может быть разрешено осуществление визита на дому после обсуждения с медицинским монитором компании Alexion. Такое решение будет приниматься на основе анализа конкретных вариантов.</p>												

ФИГУРА 2

Визиты	Период оценки рецидива					Примечания
	Визит для оценки рецидива			Визит в рамках FU рецидива		
	В пределах от 24 до 48 часов	+1 неделя	+4 недели	+6 недели	Незапланированный ¹	
Недели						Следует приложить все усилия чтобы осуществить оценку потенциального рецидива в пределах 24 часов с момента уведомления исследователя о возможном рецидиве и не позже чем через 48 часов.
Дни и окно	RD1	RD8 ±2	RD29±2	RD43±2	NA	
Общие оценки/процедуры						
Ab к AQP4 (сыворотка крови)	X			X	X	
Оценки фармакокинетических и фармакодинамических характеристик						
Образцы крови для определения PK/свободного C5	X	X	X	X	X	См. раздел 5.6 в отношении сбора образцов в течение рецидива
Оценки безопасности						
Основные показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	
Основные показатели жизнедеятельности	Непрерывный мониторинг					
АЕ	Непрерывный мониторинг					
Клинические лабораторные тесты	X			X	X	Список тестов см. в разделе 7.2
Карта безопасности пациента	X	X	X	X	X	Изучение признаков и симптомов инфекций (раздел 5.3.5)
C-SSRS				X		Проведите оценку по C-SSRS-по сравнению с прошлым визитом (раздел 5.3.8)
Оценки эффективности						
Обследование ¹						
Карта симптомов и оценка NMO	X	X	X	X	X	Симптомы NMO будут оцениваться лечащим врачом (раздел 5.2.2)
EQ-5D	X	X			X	По возможности осуществить перед другими процедурами
SF-36	X	X	X	X	X	По возможности осуществить перед другими процедурами
EDSS (включая FSS)	X	X	X	X	X	Осуществляется специалистом, выполняющим оценку по EDSS, для которого данные исследования замаскированы (раздел 5.2.4)
HAI	X	X	X	X	X	Осуществляется исследователем или прошедшим специальную подготовку уполномоченным лицом
OSIS ²	X	X	X	X	X	
Офтальмологическое обслед.	X	X	X	X	X	В том числе тест Дондерса ² , цветовое зрение и острота зрения (кольцо Ландольта) (раздел 5.2.9)
MPT	X					Осуществите, если исследователь считает это необходимым с клинической точки зрения (раздел 5.2.10)

ФИГУРА 3

Визиты	Период оценки рецидива					Примечания
	Визит для оценки рецидива			Визит в рамках FU рецидива		
Недели	В пределах от 24 до 48 часов	+1 неделя	+4 недели	+6 недели	Незапланированный ¹	Следует приложить все усилия чтобы осуществить оценку потенциального рецидива в пределах 24 часов с момента уведомления исследователя о возможном рецидиве и не позже чем через 48 часов.
Дни и окно	RD1	RD8 ±2	RD29±2	RD43±2	NA	
ОСТ	X					Осуществите, если исследователь считает это необходимым с клинической точки зрения (раздел 5.2.10)
Изучение биомаркеров						
Образцы крови	X	X		X	X	Образцы крови для определения РНК являются не обязательными.
Образцы CSF	X					Необязательно
Введение исследуемого лекарственного средства						
Равулизумаб						Инструкции по введению исследуемого лекарственного средства в течение рецидива см. в разделе 5.1.6.
<p>Сокращения: ADA = антитело к лекарственному средству; AE = нежелательное явление; C5= компонент 5 системы комплемента; CSF = спинномозговая жидкость; C-SSRS= Шкала выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; EDSS = Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; EQ-5D = EuroQoL-5D; FSS = балл функциональной системы; FU = последующее наблюдение; HAI = Индекс ходьбы Хаузера; MPT = магнитно-резонансная томография; NA = не применимо; NMO = нейромиелит зрительного нерва; OCT = оптическая когерентная томография; OSIS = Шкала оптико-спинального нарушения; PK = фармакокинетический (фармакокинетика); RD = день возникновения рецидива; SF = рибонуклеиновая кислота; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья; T = образец с минимальной концентрацией препарата; W = неделя(недели); WOCBP = женщины детородного возраста</p> <p>¹Дополнительные незапланированные визиты для оценки рецидива в рамках последующего наблюдения допускаются по усмотрению исследователя. ²Осуществляется лечащим врачом, который является исследователем и прошел надлежащую подготовку для осуществления оценки, предпочтительно одним и тем же исследователем на протяжении всего исследования</p>						

ФИГУРА 3

Расширенная шкала оценки степени инвалидизации по Куртке	
0,0	Норма при неврологическом обследовании
1,0	Отсутствие инвалидизации, минимальные признаки по одной FS
1,5	Отсутствие инвалидизации, минимальные признаки по более чем одной FS
2,0	Минимальная инвалидизация по одной FS
2,5	Легкая инвалидизация по одной FS или минимальная инвалидизация по 2 FS
3,0	Умеренная инвалидизация по одной FS или легкая инвалидизация по 3 или 4 FS, полная подвижность
3,5	Полная подвижность при наличии умеренной инвалидизации по одной FS и более чем минимальной инвалидизации по нескольким другим
4,0	Полная подвижность без вспомогательного средства, в активном состоянии большую часть дня, способность работать полный день, в других случаях может иметь некоторое ограничение полной активности или требовать минимальной помощи; характеризуется относительно тяжелой инвалидизацией; способен без вспомогательного средства или отдыха преодолеть около 500 метров
4,5	Полная подвижность без вспомогательного средства, в активном состоянии большую часть дня, способность работать полный день, в других случаях может иметь некоторое ограничение полной активности или требовать минимальной помощи; характеризуется относительно тяжелой инвалидизацией; способен без вспомогательного средства или отдыха преодолеть около 300 метров
5,0	Способность преодолеть без вспомогательного средства или отдыха около 200 метров; инвалидизация достаточно тяжелая, чтобы нарушить полноценную повседневную деятельность (работа полный день без специального обеспечения)
5,5	Способность преодолеть без вспомогательного средства или отдыха около 100 метров; инвалидизация достаточно тяжелая, чтобы препятствовать полноценную повседневную деятельность
6,0	Поочередная или односторонняя постоянная опора (трость, костыль, ортопедический аппарат) необходима, чтобы пройти около 100 метров с отдыхом или без него
6,5	Постоянная односторонняя опора (трость, костыль, ортопедический аппарат) необходима, чтобы пройти около 20 метров без отдыха
7,0	Не может пройти более примерно 5 метров даже со вспомогательным средством, по сути ограничен пребыванием в инвалидной коляске; самостоятельно управляет стандартной инвалидной коляской и перемещается без посторонней помощи; в активном состоянии в инвалидной коляске примерно 12 часов в день

ФИГУРА 4

7,5	Не может сделать более чем несколько шагов; ограничен пребыванием в инвалидной коляске; может нуждаться во вспомогательных средствах при перемещении; самостоятельно управляет инвалидной коляской, но не может провести в стандартной инвалидной коляске весь день; может нуждаться в инвалидной коляске с электроприводом
8,0	По сути ограничен пребыванием в кровати или кресле или передвигается в инвалидной коляске, однако может самостоятельно вести активную деятельность в течение большей части дня; сохраняет многие функции ухода за собой; в общем эффективно пользуется руками
8,5	По сути прикован к постели в течение большей части дня; характеризуется сохранением некоторой степени эффективного использования рук; сохраняет некоторые функции ухода за собой
9,0	Прикованный к постели; сохраняет способность общаться и принимать пищу
9,5	Полностью беспомощный лежачий больной; не способен эффективно общаться или принимать пищу/глотать
10,0	Смерть вследствие MS

ФИГУРА 4 (продолжение)

Пожалуйста укажите, какое утверждение наилучшим образом описывает ваше состояние здоровья на сегодняшний день, поставив галочку в одном из полей для каждой группы ниже.

Подвижность

- У меня нет проблем с ходьбой
- У меня имеются некоторые проблемы с ходьбой
- Я прикован к постели

Уход за собой

- У меня нет проблем с уходом за собой
- У меня имеются некоторые проблемы с самостоятельным мытьем или одеванием
- Я не могу самостоятельно помыться или одеться

Повседневная деятельность (например, работа, учеба, работа по дому, семейные или развлекательные мероприятия)

- У меня нет проблем с осуществлением своей повседневной деятельности
- У меня имеются некоторые проблемы с осуществлением своей повседневной деятельности
- Я не могу осуществлять свою повседневную деятельность

Боль/дискомфорт

- У меня отсутствует боль или дискомфорт
- У меня имеется умеренная боль или дискомфорт
- У меня имеется очень сильная боль или дискомфорт

Тревожность/депрессивность

- У меня отсутствует тревожность или депрессивность
- У меня имеется умеренная тревожность или депрессивность
- У меня имеется очень сильная тревожность или

ФИГУРА 5

Чтобы помочь людям выразить, насколько хорошим или плохим является их состояние здоровья, мы построили шкалу (по сути похожую на термометр), на которой наилучшее состояние здоровья, которое вы можете вообразить, обозначено как 100, а наихудшее состояние, которое вы можете вообразить, обозначено как 0.

Мы хотели бы, чтобы вы указали на этой шкале, насколько, по вашему мнению, хорошим или плохим является состояние вашего здоровья на сегодняшний день.

Пожалуйста, сделайте это, проведя линию от квадрата ниже до любой точки на шкале, указывающей, насколько хорошим или плохим является состояние вашего здоровья на сегодняшний день.

**Состояние
вашего
здоровья
на сегодняшний
день**

Наилучшее
вообразимое
состояние здоровья

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

Наихудшее
вообразимое
состояние здоровья

ФИГУРА 5 (продолжение)

Ваше здоровье и благополучие

В этом опросе спрашивают ваше мнение о своем здоровье. Эта информация поможет отслеживать, как вы себя чувствуете и как хорошо вы способны справляться со своей повседневной деятельностью. *Благодарим вас за заполнение этого опроса!*

Для каждого из следующих вопросов пожалуйста поставьте в одном поле которое наилучшим образом описывает ваш ответ.

1. В общем, сказали бы вы, что ваше состояние здоровья является:

Превосходным	Очень хорошим	Хорошим	Посредственным	Плохим
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. По сравнению с одним годом ранее, как бы вы оценили ваше состояние здоровья в общем сейчас?

Сейчас намного лучше, чем один год назад	Сейчас немного лучше, чем один год назад	Практически так же, как один год назад	Сейчас несколько хуже, чем один год назад	Сейчас намного хуже, чем один год назад
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

ФИГУРА 6

3. Следующие вопросы касаются видов деятельности, которыми вы можете заниматься в течение типичного дня. Ограничивает ли вас состояние вашего здоровья сейчас в выполнении этих видов деятельности? Если да, насколько?

	Да, существенно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
a <u>Активные виды деятельности</u> , такие как бег, поднятие тяжелых объектов, участие в видах спорта, требующих большого напряжения	... <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
b <u>Умеренно активные виды деятельности</u> , такие как передвижение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или игра в гольф <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
c Подъем или переноска продуктов <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
d Подъем на <u>несколько</u> лестничных пролетов <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
e Подъем на <u>один</u> лестничный пролет <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
f Наклоны, принятие положения на коленях или сгибание <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
g Ходьба <u>более мили</u>	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
h Ходьба <u>несколько сотен ярдов</u> <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
i Ходьба <u>одну сотню ярдов</u> <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
j Самостоятельное купание или одевание <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

ФИГУРА 6 (продолжение)

4. В течение последних 4 недель сколько времени вы имели следующие проблемы с вашей работой или другой обычной повседневной деятельностью в результате состояния вашего физического здоровья?

	Все время	Большую часть времени	Некоторую часть времени	Небольшую часть времени	Ни разу
	▼	▼	▼	▼	▼
a Сокращение <u>количества времени</u> , затрачиваемого вами на работу или другие виды деятельности <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b <u>Выполнено</u> меньше, чем вам хотелось бы <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
c Были ограничены в <u>виде</u> работы или других видов деятельности <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
d Столкнулись с трудностями при выполнении работы или других видов деятельности (например, это потребовало дополнительных <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

5. В течение последних 4 недель сколько времени вы имели следующие проблемы с вашей работой или другой обычной повседневной деятельностью в результате наличия определенной проблемы эмоционального характера (такой как чувство подавленности или беспокойства)?

	Все время	Большую часть времени	Некоторую часть времени	Небольшую часть времени	Ни разу
	▼	▼	▼	▼	▼
a Сокращение <u>количества времени</u> , затрачиваемого вами на работу или другие виды деятельности <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b <u>Выполнено</u> меньше, чем вам хотелось бы <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
c Выполняли работу или другие виды деятельности <u>менее</u> <u>внимательно</u> , чем <u>обычно</u> <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

ФИГУРА 6 (продолжение)

6. В течение последних 4 недель, в какой мере ваше состояние физического здоровья или проблемы эмоционального характера мешали вам нормально проводить досуг с семьей, друзьями, соседями или группами?

Вовсе не мешали	В незначительной мере	Умеренно	Достаточно сильно	Очень сильно
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Насколько сильную телесную боль вы испытывали в течение последних 4 недель

Боль отсутствовали	Очень легкую	Легкую	Умеренную	Сильную	Очень сильную
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. В течение последних 4 недель в какой степени боль мешала вам нормально выполнять работу (в том числе работу вне дома и работу по дому)?

Вовсе не мешали	В незначительной мере	Умеренно	Достаточно сильно	Очень сильно
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

ФИГУРА 6 (продолжение)

9. Эти вопросы касаются вашего самочувствия и того, что с вами происходило, в течение последних 4 недель. На каждый вопрос, пожалуйста, дайте один ответ, который ближе всего соответствует тому, как вы себя чувствуете. Сколько времени в течение последних 4 недель...

	Все время	Большую часть времени	Некоторую часть времени	Небольшую часть времени	Ни разу
a Вы чувствовали себя полными жизни?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Вы очень нервничали?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Чувствовали ли вы себя настолько подавленным, что ничего не могло поднять вам настроение?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Вы чувствовали себя спокойно и умиротворенно?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e У вас было много энергии?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f Испытывали ли вы уныние и депрессию?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g Вы чувствовали себя измотанным?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h Были ли вы счастливы?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i Вы чувствовали себя измотанным?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. В течение последних 4 недель сколько времени состояние физического здоровья или проблемы эмоционального характера мешали вам проводить досуг (как, например, навещать друзей, родственников и т. д.)?

Все время	Большую часть времени	Некоторую часть времени	Небольшую часть времени	Ни разу
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

ФИГУРА 6 (продолжение)

11. Насколько ВЕРНО или НЕВЕРНО для вас каждое из следующих утверждений?

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
	▼	▼	▼	▼	▼
a Мне кажется, что я заболеваю немного проще, чем другие люди <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b Я так же здоров, как и все, кого я знаю <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
c Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
d У меня отличное здоровье <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

СПАСИБО ЗА ОТВЕТЫ НА ЭТИ ВОПРОСЫ!

SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000, QualityMetric Incorporated и Medical Outcomes Trust. Все права защищены.
SF-360® является зарегистрированной торговой маркой Medical Outcomes Trust
(Стандарт SF-36v2, США, версия 2.0)

ФИГУРА 6 (продолжение)

- 0 = Клинически здоровый; полностью активный.
- 1 = Ходит нормально, но сообщает об усталости, которая мешает заниматься спортом или заниматься другими активными видами деятельности.
- 2 = Аномальная походка или эпизодическая потеря равновесия; нарушение походки замечают родные и близкие; способен пройти 25 футов (8 метров) за 10 секунд или меньше.
- 3 = Ходит самостоятельно; способен пройти 25 футов за 20 секунд или меньше.
- 4 = Нуждается в односторонней опоре (трость или один костыль) чтобы пройти 25 футов за 20 секунд или меньше.
- 5 = Нуждается в двусторонней опоре (трости, костыли или ходунки) и проходит 25 футов за 20 секунд или меньше; *или* нуждается в односторонней опоре, но затрачивает более чем 20 секунд, чтобы пройти 25 футов.
- 6 = Нуждается в двусторонней опоре и затрачивает более чем 20 секунд на прохождение 25 футов; иногда может использовать инвалидную коляску¹.
- 7 = Ходьба ограничивается несколькими шагами с двусторонней опорой; не способен пройти 25 футов; может использовать инвалидную коляску¹ для большинства видов деятельности.
- 8 = Ограничен инвалидной коляской; способен к самостоятельному передвижению.
- 9 = Ограничен инвалидной коляской; не способен к самостоятельному передвижению.
-

¹Применение инвалидной коляски может быть обусловлено стилем жизни и мотивацией. Ожидается, что пациент со степенью 7 будет использовать инвалидную коляску более часто, чем пациенты со степенью 5 или 6.

Присвоение класса в диапазоне от 5 до 7, однако, определяется способностью пациента проходить определенное расстояние, а не степенью использования

ФИГУРА 7

Острота зрения (VA)

- 0 Норма
- 1 Скотома, однако VA (скорректированная) является лучшей, чем 20/30
- 2 VA 20/30 - 20/59
- 3 VA 20/60 - 20/100
- 4 VA 20/101 – 20/200
- 5 VA 20/201 – 20/800
- 6 Только считает пальцы
- 7 Только восприятие света
- 8 Восприятие света отсутствует

Двигательная функция

- 0 Норма
- 1 Аномальные признаки (гиперрефлексия, рефлекс Бабинского) без слабости
- 2 Легкая слабость (степень 5- или 4+ согласно Medical Research Council [MRC]) в пораженной конечности(конечностях)
- 3 Умеренная слабость (степень 3 или 4) в мышцах, иннервированных 1 или 2 верхними мотонейронами (UMN), в пораженной конечности(конечностях)
- 4 Умеренная слабость (степень 3 или 4) в мышцах, иннервированных 3 UMN, в пораженной конечности(конечностях)
- 5 Тяжелая слабость (степень 2) в 1 или нескольких мышцах в пораженной конечности(конечностях)
- 6 Несколько парализованных (степень 0 или 1) мышц в 1 или нескольких конечностях
- 7 Паралич (степень 0 или 1) всех мышц в 1 или нескольких конечностях

Сенсорная функция

- 0 Норма
- 1 Слабое снижение восприятия вибрации
- 2 Слабое снижение восприятия укола/температуры/проприоцепторного восприятия или умеренное снижение восприятия вибрации
- 3 Умеренное снижение восприятия прикосновения/укола/проприоцепторного восприятия или по сути полная потеря восприятия вибрации
- 4 Потеря всех сенсорных модальностей
- 5 Неизвестно

Функция сфинктеров

- 0 Норма
- 1 Слабые позывы к мочеиспусканию или затрудненное начало мочеиспускания; запор
- 2 Умеренные позывы к мочеиспусканию, затрудненное начало мочеиспускания или задержка мочеиспускания или опорожнения кишечника, изредка недержание мочи при напряжении (менее чем один раз в неделю)
- 3 Частое недержание мочи при напряжении или задержка мочеиспускания, требующая периодической катетеризации мочевого пузыря или активной (мануальной) стимуляции кишечника
- 4 Постоянный мочевой катетер или отсутствие контроля сфинктера
- 5 Неизвестно

ФИГУРА 8

Неврит зрительного нерва		
Балл по остроте зрения (берут данные, полученные для глаза с наибольшим изменением на момент события)		Описание рецидива
До рецидива	После рецидива	
0-1	0-2	Несущественный
0-1	3+	Существенный
2-7	Повышение на 1 пункт	Существенный
2-7	Повышение на ≥ 2 пункта	Существенный
Поперечный миелит		
Балл по подшкале двигательной активности		Описание рецидива
До рецидива	После рецидива	
0-1	0-2	Несущественный
0-1	3+	Существенный
2-6	Повышение на 1 пункт	Несущественный
2-6	Повышение на ≥ 2 пункта	Существенный
Балл по подшкале сенсорного восприятия		Характеристика рецидива
На основе только потери проприоцепторного восприятия	Если тяжелая степень потери, ≥ 1 или больше конечностей с ранее нормальной функцией или с слабой степенью потери проприоцепторного восприятия	Существенный

ФИГУРА 9

СУИЦИДАЛЬНЫЕ		
<i>Задайте вопросы 1 и 2. Если ответы на оба вопроса являются отрицательными, переходите к разделу "Суицидальное поведение". Если ответом на вопрос 2 является "да", задайте вопросы 3,4 и 5. Если ответом на вопрос 1 и/или 2 является "да", заполните раздел "Интенсивность суицидальных мыслей" ниже.</i>	Навсегда: Момент времени, когда	Последние — месяцев
<p>1. Желание быть мертвым Субъект одобряет мысли о желании быть мертвым или уже не жить, или желании заснуть и не проснуться. <i>Хотели ли вы, чтобы вы были мертвы или хотели, чтобы вы могли заснуть и не проснуться?</i> Если да, опишите:</p>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие, неспецифические мысли о желании завершить свою жизнь/совершить самоубийство (например, "Я думал о самоубийстве") без мыслей о способах самоубийства/ассоциированных способах, намерениях или планах в течение периода оценки. <i>Были ли у вас на самом деле какие-либо мысли о том, чтобы покончить с собой?</i> Если да, опишите:</p>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>3. Активные суицидальные мысли с некоторыми способами (не планом) без намеренного действия Субъект одобряет мысли о суициде и обдумывал по меньшей мере один способ в течение периода оценки. Это отличается от конкретного плана с разработкой подробностей в отношении времени, места или способов (например, думал о способе самоубийства, но без конкретного плана). Предусматривается человек, который сказал бы: "Я думал о том, чтобы предпринять передозировку, но у меня никогда не было конкретного плана относительно того, когда, где или как я на самом деле это сделаю... и я бы никогда не пошел на это". <i>Вы думали о том, как вы могли бы сделать это?</i> Если да, опишите:</p>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>4. Активные суицидальные мысли с некоторым намерением действовать, без конкретного плана Активные суицидальные мысли о самоубийстве и пациент сообщает о наличии некоторого намерения <u>реализовать такие мысли</u>, и в противовес этому "У меня есть мысли, но я точно не буду действовать в соответствии с ними" Если да, опишите:</p>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>5. Активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением Мысли о самоубийстве, при этом подробности плана полностью или частично проработаны и у субъекта имеется некоторое намерение воплотить это <i>Вы начали прорабатывать или прорабатывали подробности того, как убить себя? Вы намерены осуществить этот план?</i> Если да, опишите:</p>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ФИГУРА 10

<p>Прерванная попытка: Когда человек начинает предпринимать шаги к попытке самоубийства, но останавливается до того, как у него на самом деле проявляется какое-либо саморазрушительное поведение. Примеры аналогичны неудачным попыткам, за исключением того, что человек останавливает себя сам, а не что-то другое. <i>Были ли случаи, когда вы начали что-то делать, чтобы покончить с собой, но вы сами остановили себя прежде, чем вы действительно что-то сделали?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Общее количество прерванных попыток _____</p>
<p>Подготовительные действия или поведение: Действия или подготовка к неизбежной попытке самоубийства. Это может предусматривать что-то помимо вербализации или мыслей, например, разработку определенного метода (например, покупку таблеток, покупку оружия) или подготовку к самоубийству (например, раздачу вещей, написание предсмертной записки). <i>Предпринимали ли вы какие-либо шаги, чтобы осуществить попытку самоубийства или подготовиться к самоубийству (например, собирали таблетки, доставали пистолет, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>Суицидальное поведение Присутствовало ли суицидальное поведение в период оценки?</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>Суицид:</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p><i>Ответ требуется только в случае фактических попыток</i></p>	<p>Дата попытки с наибольшей вероятностью летального исхода: _____</p>
<p>Фактическая летальность/медицинское повреждение: 0. Отсутствие физических повреждений или очень незначительные физические повреждения (например, поверхностные царапины). 1. Незначительные физические повреждения (например, вялая речь, ожоги первой степени, легкое кровотечение, растяжения). 2. Умеренные физические повреждения; необходима медицинская помощь (например, в сознании, но сонлив, отвечает на некоторые раздражители; ожоги второй степени; кровотечение из крупного сосуда). 3. Физические повреждения средней тяжести; требуется госпитализация по медицинским показаниям и, вероятно, интенсивная терапия (например, коматозное состояние с сохраненными рефлексами; ожоги третьей степени, охватывающие менее 20% тела; обширная кровопотеря, но возможно восстановление; серьезные переломы). 4. Тяжелые физические повреждения; необходима госпитализация по медицинским показаниям с необходимостью интенсивной терапии (например, коматозное состояние без рефлексов; ожоги третьей степени, охватывающие более 20% тела; обширная кровопотеря с нестабильными показателями жизнедеятельности; серьезное повреждение жизненно важной области). 5. Смерть</p>	<p><i>Введите код</i> _____</p>
<p>Потенциальная склонность: Ответ требуется только если фактическая летальность=0 Вероятная летальность в результате фактической попытки при отсутствии медицинских повреждений (в следующих примерах, хотя фактические медицинские повреждения и отсутствуют, был возможным летальный исход с очень серьезной степенью вероятности: вставил пистолет в рот и нажал на спусковой крючок, но пистолет не выстрелил, поэтому нет медицинских повреждений; лежание на железнодорожных путях со встречным поездом, но он свернул, не наехав). 0 = Поведение, которое не может привести к травме 1 = Поведение, которое может привести к травме, но не может привести к смерти 2 = Поведение, которое может привести к смерти, несмотря на доступную медицинскую помощь</p>	<p><i>Введите код</i> _____</p>

ФИГУРА 10 (продолжение)

СУИЦИДАЛЬНЫЕ МЫСЛИ		
<p>Задайте вопросы 1 и 2. Если ответы на оба вопроса являются отрицательными, переходите к разделу "Суицидальное поведение". Если ответом на опрос 2 является "да", задайте вопросы 3, 4 и 5. Если ответом на опрос 1 и/или 2 является "да", заполните раздел "Интенсивность суицидальных мыслей» ниже.</p>		С последнего визита
<p>1. Желание быть мертвым Субъект одобряет мысли о желании быть мертвым или уже не жить, или желании заснуть и не проснуться. <i>Хотели ли вы, чтобы вы были мертвы или хотели, чтобы вы могли заснуть и не проснуться?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие, неспецифические мысли о желании завершить свою жизнь/совершить самоубийство (например, "Я думал о самоубийстве") без мыслей о способах самоубийства/ассоциированных способах, намерениях или планах в течение периода оценки. <i>Были ли у вас на самом деле какие-либо мысли о том, чтобы покончить с собой?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>3. Активные суицидальные мысли с некоторыми способами (не планом) без намеренного действия Субъект одобряет мысль о суициде и обдумывал по меньшей мере один способ в течение периода оценки. Это отличается от конкретного плана с разработкой подробностей в отношении времени, места или способов (например, думал о способе самоубийства, но без конкретного плана). Предусматривается человек, который сказал бы: "Я думал о том, чтобы предпринять передозировку, но у меня никогда не было конкретного плана относительно того, когда, где или как я на самом деле это сделаю... и я бы никогда не пошел на это". <i>Вы думали о том, как вы могли бы сделать это?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>4. Активные суицидальные мысли с некоторым намерением действовать, без конкретного плана Активные суицидальные мысли о самоубийстве и пациент сообщает о наличии некоторого намерения реализовать такие мысли, и в противовес этому "У меня есть мысли, но я точно не буду действовать в соответствии с ними." <i>Были ли у вас такие мысли и были ли какие-либо намерения действовать в соответствии с ними?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>5. Активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением Мысли о самоубийстве, при этом подробности плана полностью или частично проработаны и у субъекта имеется некоторое намерение воплотить это. <i>Вы начали прорабатывать или прорабатывали подробности того, как убить себя? Вы намерены осуществить этот план?</i> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	

ФИГУРА 11

Интенсивность мыслей		
<p>Следующие признаки должны быть оценены в отношении наиболее тяжелого типа мыслей (т. е. от 1 до 5 начиная сверху, где 1 – наименее тяжелые, а 5 – наиболее тяжелые).</p> <p>Наиболее тяжелые мысли: _____</p>		Наиболее тяжелые
	Тип № (1-5)	Описание мыслей
Частота		
<p>Сколько раз у вас были эти мысли?</p> <p>(1) Менее чем раз в неделю; (2) Раз в неделю; (3) 2-5 раз в неделю; (4) Каждый день или почти каждый день; (5) Многократно каждый день</p>		_____
Продолжительность		
<p>Когда у вас возникают эти мысли, как долго они продолжаются?</p> <p>(1) Мимолетные – несколько секунд или минут (3) 1-4 часа/ много времени (5) Более 8 часов/ постоянно или непрерывно</p>		_____
Контролируемость		
<p>Могли/можете ли вы перестать думать о самоубийстве или желании умереть, если хотите?</p> <p>(1) Легко может контролировать мысли; (3) Может контролировать мысли, но с некоторым трудом (5) Не может контролировать мысли (2) Можете контролировать мысли с небольшими трудностями (4) Может контролировать мысли с большим трудом (6) Не пытается контролировать мысли</p>		_____
Сдерживающие факторы		
<p>Есть ли что-то — кто-то или что-то (например, семья, религия, болезненность смерти) — которые удерживают вас от желания умереть или от действий, вызванных мыслями о самоубийстве?</p> <p>(1) Сдерживающие факторы определенно останавливали вас от осуществления суицида (3) Вы не уверены в том, что сдерживающие факторы останавливали вас (5) Сдерживающие факторы определенно вас не останавливали (2) Сдерживающие факторы вероятно останавливали вас (4) Сдерживающие факторы в основном вас не останавливали (6) Не применимо</p>		_____
Причины мыслей		
<p>Какие причины были у вас, чтобы думать о желании умереть или покончить с собой? Было ли это для того, чтобы положить конец боли или прекратить то, что вы чувствовали (другими словами, вы не могли продолжать жить с этой болью или тем, как вы себя чувствовали), или это было для привлечения внимания, мести или получения реакции от других? Или оба варианта?</p> <p>(1) Исключительно для привлечения внимания, мести или получения реакции от других (5) Исключительно, чтобы прекратить или остановить боль (вы не могли дальше жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали) (2) В основном для привлечения внимания, мести или получения реакции от других (0) Не применимо (3) В равной степени для привлечения внимания, мести или получения реакции от других и чтобы прекратить/остановить боль (4) В основном, чтобы прекратить или остановить боль (вы не могли продолжать жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали)</p>		_____