

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291281 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.23

(54) РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С C5 ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/926,213; 62/992,330; 63/019,533

(72) Изобретатель:

(32) 2019.10.25; 2020.03.20; 2020.05.04

Дэвис Джон, Дичоччо Альберт Томас,
Харари Оливье, Линь Куань Цзюй,
Рэнкин Эндрю, Риппли Ронда, Уэайн
Джонатан, Янкопулос Джордж, Ян
Фэн, Чжан И (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/056981

(87) WO 2021/081277 2021.04.29

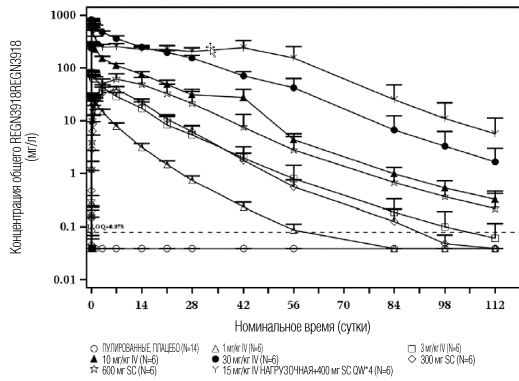
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к режимам дозирования антител против C5, таких как позелимаб, для лечения или предотвращения ассоциированных с C5 заболеваний, таких как пароксизмальная ночная гемоглобинурия или заболевание SHAPLE.



A1

202291281

202291281

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573903EA/042

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С C5 ЗАБОЛЕВАНИЙ

По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительной Патентной заявки США No. 62/926213, поданной 25 октября 2019 г.; Предварительной Патентной заявки США No. 62/992330, поданной 20 марта 2020 г.; и Предварительной Патентной заявки США No. 63/019533, поданной 4 мая 2020 г.; полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки для всех целей.

Список последовательностей настоящей заявки подан в электронной форме как список последовательностей в формате ASCII с наименованием файла «seqlist10673P2», датой создания 20 марта 2020 г., и размером 165 КБ. Этот принятый список последовательностей является частью описания, и его полное содержание приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам введения антагонистического антитела против C5 для лечения или предотвращения связанного с C5 нарушения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ДЛЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) представляет собой хроническое, прогрессирующее, опасное для жизни, и редкое мультисистемное заболевание. Как правило, оно характеризуется неконтролируемой активацией комплемента на эритроцитах (RBC), приводящей к внутрисосудистому гемолизу (Sahin *et al.*, P593 PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res* 2016; 6(2):19-27), и на лейкоцитах (WBC) и тромбоцитах, приводящей к увеличенному риску тромбоза. Оцененная заболеваемость PNH составляет 1,3 случаев на миллион индивидуумов в год, и оцененная распространенность составляет 15,9 случаев на миллион индивидуумов в год (Preis & Lowrey, Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2014; 89(3):339-41).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) представляет собой редкое приобретенное, опасное для жизни заболевание крови. Дефектные эритроциты при PNH являются необычайно чувствительными к преждевременному разрушению посредством определенной части собственной иммунной системы индивидуума, называемой системой комплемента. Заболевание характеризуется разрушением эритроцитов (гемолитической анемией), сгустками крови (тромбозом) и нарушенной функцией костного мозга.

Энтеропатия с потерей белка с недостаточностью CD55 (PLE с недостаточностью CD55) представляет собой редкое заболевание, также обозначенное как гиперактивация комплемента, ангиопатический тромбоз, энтеропатия с потерей белка (заболевание SHAPLE), которое можно лечить посредством блокирования C5 (Kurolap *et al.*, Loss of CD55 in Eculizumab-Responsive Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med.*, 377(1):87-89 (2017); Ozen *et al.*, CD55 Deficiency and Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med.*,

377(15):1499-500 (2017)). Заболевание PLE/CHAPLE с недостаточностью CD55 вызвано двухаллельными мутациями потери функции в гене *CD55*. Отсутствие CD55 приводит к сверхактивации системы комплемента, вызывающей продукцию различных продуктов комплемента, включая анафилатоксины и мембраноатакующий комплекс. При PLE с недостаточностью CD55, изолированная потеря экспрессии CD55 в зародышевой линии во всех тканях проявляется в GI-тракте, как первичная кишечная лимфангиэктазия, которая вызывает PLE. Большинство пациентов страдают от раннего начала проявлений в GI, включая кровавую диарею, рвоту и боль в области живота, и иногда у них развивается частичная или полная кишечная непроходимость и кишечная недостаточность.

Экулизумаб представляет собой антитело, нацеленное против C5, которое блокирует формирование MAC - C5b-9, таким образом защищая PNH-RBC от опосредованного комплементом внутрисосудистого гемолиза. Однако, не все пациенты получают оптимальное терапевтическое преимущество. Например, 25% пациентов все еще нуждаются в повторных, хотя и менее частых, трансфузиях крови. Вплоть до 20% пациентов, подвергаемых терапии экулизумабом, нуждаются в значительных увеличениях дозы или частоты дозирования из-за резкого гемолиза, вторичного по отношению к неполному ингибированию C5 (Nakayama *et al.*, Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(2):285-8) (Hill *et al.*, Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25):4985-96) (Peffault de Latour *et al.*, Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015; 125(5):775-83). Введение экулизумаба каждые 2 недели (Q2W) посредством внутривенной (IV) инфузии описано также как обременительное для пациентов. Равулизумаб также представляет собой антитело против C5 для лечения таких заболеваний, как PNH. Некоторые пациенты при использовании равулизумаба, однако, все еще испытывают некоторый резкий гемолиз. Кроме того, IV вводимый равулизумаб не предоставляет значительного удобства и уменьшенной обременительности подкожного (SC) самостоятельного введения (как исходно одобрено FDA США). Режимы подкожного дозирования равулизумаба требуют инъекции 7 мл в двух отдельных инъекциях в течение периода времени 10 минут. Alexion: Investor Day (slide deck), March 20, 2019.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), или его фармацевтического состава, субъекту, страдающему ассоциированным с C5 заболеванием (например, PNH, aHUS, MG или CHAPLE), включающим введение, в организм субъекта, одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, внутривенно; и, необязательно, одной или более доз антагонистического

антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, или его фармацевтического состава подкожно.

Настоящее изобретение также относится к режиму дозирования для введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918) субъекту (например, человеку), включающему введение, в организм субъекта, (i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка против C5 внутривенно (IV), затем (ii) одной или более доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка против C5, подкожно (SC) (например, вводимых еженедельно, начиная приблизительно через 7 суток после первой дозы); или (a) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка против C5 внутривенно (IV), затем (b) одной или более подкожных доз (например, вводимых еженедельно, начиная приблизительно через 7 суток после первой дозы), на основании массы тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг, 125 мг, для BW \geq 10 кг и < 20 кг, 200 мг, для BW \geq 20 кг и < 40 кг, 350 мг, для BW \geq 40 кг и < 60 кг, 500 мг, и для BW \geq 60 кг, 800 мг. Например, в одном варианте осуществления изобретения, подкожные дозы вводят один раз в неделю (еженедельно, q1w или qw). Еженедельные дозы, в одном варианте осуществления изобретения, вводят приблизительно каждые 7 суток, 7 суток (\pm 1 сутки), 7 суток (\pm 2 суток) или 7 суток (\pm 3 суток) после непосредственно предшествующей дозы. Например, если начальную дозу вводят на сутки 1, тогда следующую еженедельную дозу вводят на приблизительно сутки 8 и приблизительно каждые 7 суток после. В одном варианте осуществления изобретения, субъект страдает ассоциированным с C5 заболеванием (например, PNH, CHAPLE, aHUS или MG).

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболевания CHAPLE у субъекта, посредством введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, указанного в настоящем описании, например, REGN3918, субъекту, в терапевтически эффективном количестве антигенсвязывающего белка.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания или уменьшения активности компонента комплемента C5 (например, на приблизительно 99 или 100%, например, как измерено посредством анализа CH50, например, анализа CH50, измеряющего лизис эритроцитов овцы), у субъекта (например, субъекта-человека), включающего введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), субъекту, посредством режима дозирования, обсуждаемого в настоящем описании. В одном варианте осуществления изобретения, ассоциированное с C5 заболевание представляет собой синдром дыхательной недостаточности у взрослых; связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (AMD); аллергию; синдром Альпорта; болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (ALS); антифосфолипидный синдром (APS); астму; атеросклероз; атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS); аутоиммунное заболевание; аутоиммунную гемолитическую анемию (AIHA);

баллонную ангиопластику; бронхоспазм; буллезный пемфигоид; ожоги; гломерулопатию С3; синдром повышенной проницаемости капилляров; сердечно-сосудистое нарушение; катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS); цереброваскулярное нарушение; заболевание CHAPLE (недостаточность CD55 с гиперактивацией комплемента, ангиопатическим тромбозом и энтеропатией с потерей белка); химический ожог; хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); болезнь холодовых агглютининов (CAD); повреждение ткани роговицы и/или сетчатки; болезнь Крона; болезнь Дегоса; болезнь плотных депозитов (DDD); дерматомиозит; диабет; диабетическую ангиопатию; диабетический отек желтого пятна (DME); диабетическую нефропатию; диабетическую ретинопатию; дилатационную кардиомиопатию; нарушение с ненадлежащей или нежелательной активацией комплемента; диспноэ; эклампсию; эмфизему; буллезный эпидермоз; эпилепсию; вызванное фиброгенной пылью заболевание; обморожение; географическую атрофию (GA); гломерулонефрит; гломерулопатию; синдром Гудпасчера; болезнь Грэйвса; синдром Гийена-Барре; тиреоидит Хашимото; осложнения при гемодиализе; синдром гемолиза - увеличения активности печеночных ферментов - и низкого количества тромбоцитов (HELLP); гемолитическую анемию; гемофтиз; нефрит при пурпуре Геноха-Шенлейна; наследственный ангиоотек; сверхострое отторжение аллотрансплантата; пневмонит гиперчувствительности; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP); IgA-нефропатию; болезнь иммунных комплексов; васкулит иммунных комплексов; ассоциированное с иммунными комплексами воспаление; инфекционное заболевание; воспаление, вызванное аутоиммунным заболеванием; воспалительное нарушение; наследственную недостаточность CD59; повреждение из-за инертной пыли и/или минералов; индуцированную интерлейкином-2 токсичность в ходе терапии IL-2; ишемически-реперфузионное повреждение; болезнь Кавасаки; заболевание или нарушение легких; волчаночный нефрит; мембранопролиферативный гломерулонефрит; мембранопролиферативный нефрит; реперфузию брыжеечной артерии после реконструкции аорты; мезентеральное/энтеральное сосудистое нарушение; мультифокальную моторную нейропатию (MMN); рассеянный склероз; миастению; инфаркт миокарда; миокардит; неврологическое нарушение; оптиконевромиелит; ожирение; глазной ангиогенез; глазную неоваскуляризацию, затрагивающую хороид; вызванное органической пылью заболевание; паразитарное заболевание; болезнь Паркинсона; пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH); слабоиммунный васкулит; пемфигус; чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA); нарушение периферических (например, скелетно-мышечных) сосудов; пневмонию; состояние после ишемии-реперфузии; постперфузионный синдром при сердечно-легочном шунтировании; постперфузионный синдром при почечном шунтировании; преэклампсию; прогрессирующую почечную недостаточность; пролиферативный нефрит; протеинурическое заболевание почек; псориаз; легочную эмболию; пульмонарный фиброз; инфаркт легкого; легочный васкулит; рецидивирующую потерю плода; повреждение почек; ишемию почек; ишемически-реперфузионное повреждение почек; реноваскулярное

нарушение; рестеноз после стентирования; ревматоидный артрит (RA); ротационную атерэктомию; шизофрению; сепсис; септический шок; SLE нефрит; связанное с курением повреждение; повреждение спинного мозга; спонтанную потерю плода; инсульт; системный воспалительный ответ на сепсис; системную красную волчанку (SLE); ассоциированный с системной красной волчанкой васкулит; болезнь Такаясу; термальное повреждение; тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП); травматическое повреждение головного мозга; диабет типа I; типичный гемолитический уремический синдром (tHUS); увеит; васкулит; васкулит, ассоциированный с ревматоидным артритом; венозную газовую эмболию (VGE); и/или отторжение ксенотрансплантата.

Настоящее изобретение также относится к способу установления и/или поддержания концентрации (например, минимальной концентрации) с течением времени по меньшей мере приблизительно 100 мг/л, 150 мг/л, 400 мг/л, 600 мг/л, 700 мг/л или 600-700 мг/л антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), в сыворотке субъекта (например, человека) и/или достижения по меньшей мере 80% (например, 81, 82, 93, 84, 85, 90, 95% или более) супрессии гемолиза в сыворотке субъекта (например, как измерено посредством анализа АН50 и/или СН50), включающему введение антигенсвязывающего белка против C5 субъекту, посредством режима дозирования, как обсуждают в настоящем описании.

Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения уровней в сыворотке лактатдегидрогеназы (LDH), внутрисосудистого гемолиза и/или необходимости трансфузий эритроцитов у субъекта (например, человека), страдающего пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), включающему введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), субъекту, посредством режима дозирования, как обсуждают в настоящем описании (например, (i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем (ii) одной или более еженедельных доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка, подкожно (SC).

В одном варианте осуществления изобретения, для субъекта (например, страдающего PNH), которому вводят антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как обсуждают в настоящем описании (например, REGN3918), (i) субъект имеет уровень в сыворотке лактатдегидрогеназы (LDH) $\geq 2 \times$ верхнего предела нормы (ULN); (ii) субъект имеет PNH-гранулоцитов (полиморфноядерных [PMN]) $> 10\%$; (iii) субъект имеет гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл; (iv) субъект страдает диареей; (v) субъект страдает рвотой; (vi) субъект страдает болью в области живота; (vii) субъект страдает периферическим или лицевым отеком; (viii) субъект страдает эпизодом инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией или тромбоэмболическим событием; (ix) субъект страдает утомляемостью; (x) субъект страдает гемоглобинурией; (xi) субъект страдает затруднением дыхания (диспноэ); (xii) субъект страдает анемией; (xiii) субъект страдает основным

неблагоприятным сосудистым событием в анамнезе; (xiv) субъект страдает дисфагией; и/или (xv) субъект страдает эректильной дисфункцией.

Настоящее изобретение также относится к способу нормализации и/или увеличения уровня сывороточного альбумина или уменьшения терапевтического вмешательства, у субъекта, страдающего энтеропатией с потерей белка с недостаточностью CD55, включающему введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), субъекту посредством способа в соответствии с режимом дозирования, указанным в настоящем описании, где терапевтическое вмешательство представляет собой одно или более, выбранных из группы, состоящей из: (i) введения кортикостероидов; (ii) введения иммуноглобулина; (iii) введения альбумина; (iv) введения лекарственного средства против фактора некроза опухоли альфа; (v) введения иммуномодулятора; (vi) введения питательного микроэлемента; (vii) введения энтеральной или парентеральной добавки; (viii) введения антикоагулянта; (ix) введения антибиотика; и (x) введения антитромбоцитарного средства.

В одном варианте осуществления изобретения, для субъекта (например, страдающего CHAPLE), которому вводят антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как обсуждают в настоящем описании (например, REGN3918), (i) субъект имеет двухаллельную мутацию потери функции в *CD55*; (ii) субъект имеет двухаллельную мутацию потери функции в *CD55*, представляющую собой мутацию сдвига рамки считывания; миссенс-мутацию, мутацию участка сплайсинга или нонсенс-мутацию; (iii) субъект имеет гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл сывороточного альбумина; (iv) субъект страдает диареей; (v) субъект страдает рвотой; (vi) субъект страдает болью в области живота; (vii) субъект страдает периферическим или лицевым отеком; (viii) субъект страдает эпизодом инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией; и/или (ix) субъект страдает тромботическим событием.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как обсуждают в настоящем описании, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, REGN3918 (позелимаб). В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как обсуждают в настоящем описании (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент), содержит (1) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3; (2) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3; (3) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 34, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную

состоящей из (1)-(29); или связывается с таким же эпитопом на C5, как и антигенсвязывающий белок, выбранный из группы, состоящей из (1)-(29).

В одном варианте осуществления изобретения, субъекту которому вводят антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как указано в настоящем описании, ранее вводили тесидолумаб, экулизумаб или равулизумаб. В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, как указано в настоящем описании, вводят в сочетании с дополнительным лекарственным средством; например, цемдисирамом, олигонуклеотидом, антикоагулянтом, варфарином, аспирином, гепарином, фениндионом, фондапаринуксом, идрапаринуксом, ингибитором тромбина, аргатробаном, лепирудином, бивалирудином, дабигатраном, противовоспалительным лекарственным средством, кортикостероидом, нестероидным противовоспалительным средством (NSAID), антигипертензивным средством, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, иммуносупрессивным средством, винкристином, циклоспорином А или метотрексатом, фибринолитическим средством анкродом, Е-аминокапроновой кислотой, антиплазмином-а1, простациклином, дефибротидом, понижающим уровень липидов средством, ингибитором гидроксиметилглутарил-СоА-редуктазы, средством против CD20, ритуксимабом, средством против TNF-альфа, инфликсимабом, противосудорожным средством, сульфатом магния, ингибитором С3, противотромботическим средством, антибиотиком, пенициллином, эритромицином, вакциной, противоменингококковой вакциной, противогрибковым средством, противовирусным средством, кортикостероидом, эритропоэтином, иммуносупрессивным лекарственным средством, антикоагулянтом, биологически активной добавкой, содержащей железо, фолиевой кислотой, ацетаминофеном, аспирином, ибупрофеном или гормонозаместительной терапией. В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой олигонуклеотид, представляющий собой ДНК-олигонуклеотид, РНК-олигонуклеотид, одноцепочечный ДНК-олигонуклеотид, одноцепочечный РНК-олигонуклеотид, двухцепочечный ДНК-олигонуклеотид или двухцепочечный РНК-олигонуклеотид; необязательно, где олигонуклеотид является конъюгированным с сахаром.

Настоящее изобретение также относится к режиму дозирования для введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), субъекту (например, человеку), включающему введение, в организм субъекта,

(i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка против C5 внутривенно (IV), и/или

(ii) одной или более доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка против C5, подкожно (SC) (например, вводимых еженедельно, начиная приблизительно через 7 суток после первой дозы);

или

(a) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка против C5 внутривенно (IV), и/или

(b) одной или более подкожных доз (например, вводимых еженедельно, начиная приблизительно через 7 суток после первой дозы), на основании массы тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг, 125 мг, для BW ≥ 10 кг и < 20 кг, 200 мг, для BW ≥ 20 кг и < 40 кг, 350 мг, для BW ≥ 40 кг и < 60 кг, 500 мг, и для BW ≥ 60 кг, 800 мг. Как указано выше, (i) и (ii) можно проводить в любом порядке, и (a) и (b) можно проводить в любом порядке. Например, в одном варианте осуществления изобретения, подкожные дозы вводят один раз в неделю (еженедельно, q1w или qw). Еженедельные дозы, в одном варианте осуществления изобретения, вводят приблизительно каждые 7 суток, 7 суток (±1 сутки), 7 суток (±2 суток) или 7 суток (±3 суток) после непосредственно предшествующей дозы. Например, если начальную дозу вводят на сутки 1, тогда следующую еженедельную дозу вводят на приблизительно сутки 8 и приблизительно каждые 7 суток после. В одном варианте осуществления изобретения, субъект страдает ассоциированным с C5 заболеванием (например, PNH, CHAPLE, aHUS или MG). Способы лечения или предотвращения ассоциированного с C5 нарушения, включающие указанные способы введения, включены в объем настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1. Иллюстрация когорт в исследовании REGN3918 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH).

Фигура 2. Средние (±SE) концентрации в сыворотке общего REGN3918 в зависимости от номинального времени в каждой группе лечения (1 мг/кг IV, однократная доза; 3 мг/кг IV, однократная доза; 300 мг SC, однократная доза; 10 мг/кг IV, однократная доза; 600 мг SC, однократная доза; 30 мг/кг IV, однократная доза; или 15 мг/кг IV с последующими 4 повторными SC дозами 400 мг q1w X 4 недели) у здоровых добровольцев-людей.

Фигура 3. Средний (±SE) процент изменения от исходного для CH50 в зависимости от номинального времени в каждой группе лечения (1 мг/кг IV, однократная доза; 3 мг/кг IV, однократная доза; 300 мг SC, однократная доза; 10 мг/кг IV, однократная доза; 600 мг SC, однократная доза; 30 мг/кг IV, однократная доза; или 15 мг/кг IV с последующими 4 повторными SC дозами 400 мг q1w X 4 недели) у здоровых добровольцев-людей.

Фигура 4 (A-I). Альтернативный путь (AP) и классический путь (CP) гемолиза *in vitro* в присутствии различных концентраций позелимаба (REGN3918), экулизумаба, равулизумаба или антитела для контроля изотипа (REGN1945). На фигуре 4A показан анализ AP гемолиза в присутствии 10% нормальной человеческой сыворотки (NHS). На фигуре 4B показан анализ AP гемолиза в присутствии 25% NHS. На фигуре 4C показан анализ AP гемолиза в присутствии 48% NHS. На фигуре 4D показаны анализы CP гемолиза в присутствии 5% NHS. На фигуре 4E показаны анализы CP гемолиза в присутствии 10% NHS. На фигуре 4F показаны анализы CP гемолиза в присутствии 25% NHS. На фигуре 4G показан анализ AP гемолиза в присутствии 25% NHS и 1 mM MgCl₂. На фигуре 4H показан

анализ АР гемолиза в присутствии 25% NHS и 1,5 мМ MgCl₂. На фигуре 4I показан анализ АР гемолиза в присутствии 25% NHS и 2 мМ MgCl₂.

Фигура 5. Лактатдегидрогеназа (LDH) (X ULN) для шести пациентов (410001001F; 410001002F; 410004001F; 410004002M; 410005001F и 410005002M) с течением времени в нормальной шкале. Отмечен верхний предел нормы (ULN) и 1,5 X ULN LDH.

Фигура 6. Лактатдегидрогеназа (LDH) (X ULN), в полулогарифмической шкале, для шести пациентов с течением времени. Отмечен верхний предел нормы (ULN) и 1,5 X ULN LDH.

Фигура 7. Средняя лактатдегидрогеназа (LDH) (X ULN) для шести пациентов с течением времени в нормальной шкале. Отмечен верхний предел нормы (ULN) и 1,5 X ULN LDH.

Фигура 8. Средняя лактатдегидрогеназа (LDH) (X ULN), в полулогарифмической шкале, для шести пациентов с течением времени. Отмечен верхний предел нормы (ULN) и 1,5 X ULN LDH.

Фигура 9 (A-D). На фигуре 9A показана индивидуальная, в нормальной шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH. На фигуре 9B показана индивидуальная, в полулогарифмической шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH. На фигуре 9C показана медианная, в нормальной шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH. На фигуре 9D показана медианная, в полулогарифмической шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH.

Фигура 10 (A-D). На фигуре 10A показана индивидуальная, в нормальной шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л) в зависимости от номинального времени у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу. На фигуре 10B показана индивидуальная, в полулогарифмической шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу. На фигуре 10C показана медианная, в нормальной шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу. На фигуре 10D показана медианная, в полулогарифмической шкале, концентрация общего REGN3918 в сыворотке (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу.

Фигура 11 (A-B). На фигуре 11A показана индивидуальная концентрация общего C5 в плазме (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH. На фигуре 11B показана медианная концентрация общего C5 в плазме (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH.

Фигура 12 (A-B). На фигуре 12A показана индивидуальная концентрация общего C5 в плазме (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов

с PNH, по полу. На фигуре 12В показана медианная концентрация общего C5 в плазме (мг/л), в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу.

Фигура 13 (А-В). На фигуре 13А показана индивидуальная кратность превышения исходного общего C5 в плазме, в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH. На фигуре 13В показана медианная кратность превышения исходного общего C5 в плазме, в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH.

Фигура 14 (А-В). На фигуре 14А показана индивидуальная кратность превышения исходного общего C5 в плазме, в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу. На фигуре 14В показана медианная кратность превышения исходного общего C5 в плазме, в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH, по полу.

Фигура 15. Средняя (\pm SD) концентрация (мг/л) общего C5 в плазме, в зависимости от номинального времени, у первых 6 наивных пациентов с PNH.

Фигура 16. Коллекция графиков, показывающих индивидуальные концентрации, у шести пациентов (А, В, С, D, Е и F), общего REGN3918 (TOR3918; треугольники) и общего C5 (ТОС5; круги), в зависимости от номинального времени.

Фигура 17. LDH (X ULN) для 6 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 18. В полулогарифмической шкале, LDH (X ULN) для 6 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 19. Средняя LDH (X ULN) для 6 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 20. В полулогарифмической шкале, средняя LDH (X ULN) для 6 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 21. LDH (X ULN) для 9 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л и, для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 22. В полулогарифмической шкале, LDH (X ULN) для 9 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 23. Средняя LDH (X ULN) для 9 пациентов после суток 57 (для LDH у женщин ULN=330 ед./л, и для LDH у мужчин ULN=281 ед./л).

Фигура 24. В полулогарифмической шкале, средняя LDH (X ULN) для 9 пациентов после суток 57.

Фигура 25. Обобщение исследования лечения наивных пациентов с PNH с использованием ALXN1210 (равулизумаба) или экулизумаба.

Фигура 26 (А-D). Переключение дозирования с экулизумаба на REGN3918 приводит к нормализации концентраций в сыворотке C5 и поддержанию супрессии гемолитической активности. На фигуре 26А показана концентрация общего hIgG, измеренная посредством Gugas в сыворотке, собранной от мышей C5hu/hu, которым

вводили 3 дозы REGN3918 отдельно (закрашенные круги), 3 дозы экулизумаба отдельно (квадраты), или 1 дозу экулизумаба с последующими 2 дозами REGN3918 (переключение, незакрашенные круги). Острия стрелок на у-оси и вертикальные серые пунктирные линии показывают время дозирования. На фигуре 26B показаны концентрации общего C5 в сыворотке у мышей C5hu/hu, которым вводили REGN3918 отдельно (закрашенные круги), экулизумаб отдельно (квадраты), или которых подвергали переключению с экулизумаба на REGN3918 (переключение, незакрашенные круги), измеренные у мышей, подвергаемых отбору крови на протяжении исследования. На фигуре 26C показана сыворотка, собранная при терминальном заборе крови у мышей C5hu/hu, которым вводили REGN3918 отдельно (закрашенные круги), экулизумаб отдельно (квадраты), или которых подвергали переключению экулизумаб/REGN3918 (закрашенные круги), которую дополняли hC3 и оценивали процент опосредованного CP гемолиза с использованием анализов *ex vivo*. На фигуре 26D показаны концентрации в сыворотке общего C5 и hIgG, использованные для расчета соотношения C5:mAb в указанные моменты времени. Данные наносили на график как среднее \pm SEM.

Фигура 27. REGN3918 и экулизумаб связываются с отличными участками на C5, и когда все три присутствуют в условиях, разработанных для имитации переключения дозирования, образуют комплексы, преимущественно содержащие 1-2 молекулы C5. Комплексы экулизумаб:C5 анализировали посредством проточного фракционирования с асимметричным электроосмотическим потоком в сочетании с многоугловым рассеянием лазерного излучения (A4F-MALLS). Фрактограммы для индивидуальных образцов экулизумаба, C5 и REGN3918 также накладывали. Относительное поглощение УФ при 215 нм как функция от времени удержания показано для каждого образца, и указаны молярные массы разрешенных пиков.

Фигура 28 (А-Е). Графики уровней сывороточного альбумина у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE с течением времени. На фигуре 28A показаны уровни сывороточного альбумина у четырех пациентов с SHAPLE в ходе периода лечения. На фигуре 28B показаны уровни сывороточного альбумина у первых четырех пациентов с SHAPLE до лечения. На фигуре 28C показаны уровни сывороточного альбумина у вторых четырех пациентов с SHAPLE с SHAPLE до лечения. На фигуре 28D показаны уровни сывороточного альбумина у третьих четырех пациентов с SHAPLE до лечения. На фигуре 28E показаны уровни сывороточного альбумина у четвертых четырех пациентов с SHAPLE до лечения. Отмечен нижний предел нормы (LLN) для пациентов мужского и женского пола.

Фигура 29. График тотального сывороточного белка у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE с течением времени, начиная с исходного. Отмечены нижний предел нормы (LLN) и верхний предел нормы (ULN).

Фигура 30. График уровней витамина B12 с течением времени у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE в ходе периода лечения, начиная с исходного.

Фигура 31. График количества тромбоцитов с течением времени у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE в ходе периода лечения, начиная с исходного.

Фигура 32. График концентрации фекального альфа-1-антитрипсина с течением времени у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE в ходе периода лечения, начиная с исходного. Отмечен верхний предел нормы (ULN).

Фигура 33. График степени лицевого отека у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE с течением времени, до и во время периода лечения.

Фигура 34. График степени периферического отека у четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE с течением времени, до и во время периода лечения.

Фигура 35. График ежесуточного среднего количества опорожнений кишечника в неделю для четырех индивидуальных пациентов с SHAPLE.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Разработан удобный режим дозирования REGN3918 (позелимаба), включающий компонент подкожного дозирования, для лечения связанных с C5 нарушений, таких как PNH, у человека. Подкожное дозирование дает пациентам возможность дозирования в домашних условиях и, таким образом, обеспечивает преимущество большего соблюдения пациентом режима лечения, по сравнению с IV режимами дозирования экулизумаба и равулизумаба. Показано, что этот режим дозирования является высоко эффективным для контроля гемолиза и уменьшения резкого гемолиза у пациентов-людей, которым вводят антитело. Для REGN3918, вводимого 30 мг/кг IV с последующими 800 мг один раз в неделю SC (режим дозирования REGN3918-30+800), показано сильное ингибирование внутрисосудистого гемолиза, с нормализацией LDH у пациентов-людей с PNH. Хотя известно, что REGN3918 связывается с высокой аффинностью с C5 (R885H/C), показана, у пациентов-людей с PNH, подвергаемых режиму дозирования REGN3918-30+800, эффективная нормализация LDH. Данные, представленные в настоящем описании, показывают эффективность режима дозирования REGN3918-30+800 у пациента-человека с вариантом C5, который являлся устойчивым к предшествующей терапии экулизумабом. Для режима дозирования REGN3918-30+800 показаны также клинические преимущества над экулизумабом и равулизумабом. Лечение с использованием REGN3918 приводило к быстрому, сильному и длительному уменьшению уровня LDH до суток исследования 57; и уровень LDH у всех 6 пациентов уменьшался на сутки 3 (через 48 час после одной дозы), с достижением контроля внутрисосудистого гемолиза, с $LDH \leq 1,5 \times ULN$ (верхнего предела нормы), на сутки 14, и с нормализацией LDH ($\leq 1,0 \times ULN$) на сутки 29. В отличие от этого, доказательства позволяют предполагать, что из пациентов, которым вводили равулизумаб и экулизумаб, только приблизительно половина достигают нормализации LDH. Действительно, 25% пациентов с PNH, которым вводили экулизумаб, все еще нуждаются в повторных, хотя и менее частых, трансфузиях крови; и вплоть до 20% пациентов нуждаются в значительных увеличениях дозы или частоты дозирования из-за резкого гемолиза, вторичного по отношению к неполному ингибированию C5. См. Nakayama *et al.*, Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of

Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(2):285-8; Hil *et al.*, Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25):4985-96; и Peffault de Latour *et al.*, Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015; 125(5):775-83. Сравнительные анализы гемолиза *ex vivo*, представленные в настоящем описании, позволяют предполагать, что позелимаб являлся более эффективным, чем равулизумаб и экулизумаб, для ингибирования опосредованного комплементом гемолиза, и лучше чем равулизумаб, в ингибировании опосредованного СР комплементом гемолиза.

Обсуждение режима дозирования, включающего введение А и затем, необязательно, В, относится к режимам, включающим введение только А, так же как к режимам, включающим введение А и затем В.

Антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5

Настоящее изобретение относится к способам использования антагонистических антигенсвязывающих белков, которые специфически связываются с С5 (например, антител и их антигенсвязывающих фрагментов), и их фармацевтическим составам, содержащим фармацевтически приемлемый носитель, как указано в настоящем описании.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5, связывается с бета-цепью или альфа-цепью С5, или с обеими, например, на остатках 591-599 и/или 775-794, например, NMATGMDSW (SEQ ID NO: 353) и/или WEVHLVPRRKQLQFALPDSL (SEQ ID NO: 354). В одном варианте осуществления изобретения, антигенсвязывающий белок против С5 не связывается с С5а.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5, связывается на остатках KDMQLGRLHMKTLTPVSK (SEQ ID NO: 355).

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5, связывается с бета-цепью С5, например, на остатках 332-398, 332-378, 332-364, 332-348, 350-420, 369-409, 379-398 и/или 386-392.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5, связывается с С5а, например, на остатках NDETCEQRA (SEQ ID NO: 356) и/или SHKDMQL (SEQ ID NO: 357).

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с С5, связывается с бета-цепью С5, например, остатками 19-180. В одном варианте осуществления изобретения, связывание с С5 уменьшено посредством мутаций E48A, D51A и/или K109A С5.

Иммуноглобулиновые полипептиды в антагонистическом антигенсвязывающем белке, который специфически связывается с С5 (например, антителе или его

антигенсвязывающем фрагменте), которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, указаны в таблице А.

Таблица А. Аминокислотные последовательности* цепей антител против С5

| Обозначение антитела | SEQ ID NO | | | | | | | |
|----------------------|-----------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | HCVR | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 | LCVR | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
| H2M11683N | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 |
| H2M11686N | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 |
| H4H12159P | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 |
| H4H12161P | 50 | 52 | 54 | 56 | 58 | 60 | 62 | 64 |
| H4H12163P | 66 | 68 | 70 | 72 | 74 | 76 | 78 | 80 |
| H4H12164P | 82 | 84 | 86 | 88 | 90 | 92 | 94 | 96 |
| H4H12166P | 98 | 100 | 102 | 104 | 106 | 108 | 110 | 112 |
| H4H12166P2 | 98 | 100 | 102 | 104 | 114 | 116 | 118 | 120 |
| H4H12166P3 | 122 | 124 | 126 | 128 | 106 | 108 | 110 | 112 |
| H4H12166P4 | 98 | 100 | 102 | 104 | 130 | 132 | 134 | 136 |
| H4H12166P5 | 138 | 140 | 142 | 144 | 106 | 108 | 110 | 112 |
| H4H12166P6 | 146 | 148 | 150 | 152 | 106 | 108 | 110 | 112 |
| H4H12166P7 | 122 | 124 | 126 | 128 | 130 | 132 | 134 | 136 |
| H4H12166P8 | 146 | 148 | 150 | 152 | 114 | 116 | 118 | 120 |
| H4H12166P9 | 146 | 148 | 150 | 152 | 130 | 132 | 134 | 136 |
| H4H12166P10 | 138 | 140 | 142 | 144 | 130 | 132 | 134 | 136 |
| H4H12167P | 154 | 156 | 158 | 160 | 162 | 164 | 166 | 168 |
| H4H12168P | 170 | 172 | 174 | 176 | 178 | 180 | 182 | 184 |
| H4H12169P | 186 | 188 | 190 | 192 | 194 | 196 | 198 | 200 |
| H4H12170P | 202 | 204 | 206 | 208 | 210 | 212 | 214 | 216 |
| H4H12171P | 218 | 220 | 222 | 224 | 226 | 228 | 230 | 232 |
| H4H12175P | 234 | 236 | 238 | 240 | 242 | 244 | 246 | 248 |
| H4H12176P2 | 250 | 252 | 254 | 256 | 258 | 260 | 262 | 264 |
| H4H12177P2 | 266 | 268 | 270 | 272 | 258 | 260 | 262 | 264 |
| H4H12183P2 | 274 | 276 | 278 | 280 | 282 | 284 | 286 | 288 |
| H2M11682N | 290 | 292 | 294 | 296 | 298 | 300 | 302 | 304 |
| H2M11684N | 306 | 308 | 310 | 312 | 314 | 316 | 318 | 320 |
| H2M11694N | 322 | 324 | 326 | 328 | 330 | 332 | 334 | 336 |
| H2M11695N | 338 | 340 | 342 | 344 | 346 | 348 | 350 | 352 |

*Антитела и фрагменты могут включать один или более вариантов указанных последовательностей

См. WO2017/218515

Полинуклеотиды, кодирующие цепи, указанные в таблице А, указаны ниже в таблице В.

Таблица В. Нуклеотидные последовательности* цепей антител против С5

| Обозначение антитела | SEQ ID NO | | | | | | | |
|----------------------|-----------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | HCVR | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 | LCVR | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
| H2M11683N | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 | 11 | 13 | 15 |
| H2M11686N | 17 | 19 | 21 | 23 | 25 | 27 | 29 | 31 |

| | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| H4H12159P | 33 | 35 | 37 | 39 | 41 | 43 | 45 | 47 |
| H4H12161P | 49 | 51 | 53 | 55 | 57 | 59 | 61 | 63 |
| H4H12163P | 65 | 67 | 69 | 71 | 73 | 75 | 77 | 79 |
| H4H12164P | 81 | 83 | 85 | 87 | 89 | 91 | 93 | 95 |
| H4H12166P | 97 | 99 | 101 | 103 | 105 | 107 | 109 | 111 |
| H4H12166P2 | 97 | 99 | 101 | 103 | 113 | 115 | 117 | 119 |
| H4H12166P3 | 121 | 123 | 125 | 127 | 105 | 107 | 109 | 111 |
| H4H12166P4 | 97 | 99 | 101 | 103 | 129 | 131 | 133 | 135 |
| H4H12166P5 | 137 | 139 | 141 | 143 | 105 | 107 | 109 | 111 |
| H4H12166P6 | 145 | 147 | 149 | 151 | 105 | 107 | 109 | 111 |
| H4H12166P7 | 121 | 123 | 125 | 127 | 129 | 131 | 133 | 135 |
| H4H12166P8 | 145 | 147 | 149 | 151 | 113 | 115 | 117 | 119 |
| H4H12166P9 | 145 | 147 | 149 | 151 | 129 | 131 | 133 | 135 |
| H4H12166P10 | 137 | 139 | 141 | 143 | 129 | 131 | 133 | 135 |
| H4H12167P | 153 | 155 | 157 | 159 | 161 | 163 | 165 | 167 |
| H4H12168P | 169 | 171 | 173 | 175 | 177 | 179 | 181 | 183 |
| H4H12169P | 185 | 187 | 189 | 191 | 193 | 195 | 197 | 199 |
| H4H12170P | 201 | 203 | 205 | 207 | 209 | 211 | 213 | 215 |
| H4H12171P | 217 | 219 | 221 | 223 | 225 | 227 | 229 | 231 |
| H4H12175P | 233 | 235 | 237 | 239 | 241 | 243 | 245 | 247 |
| H4H12176P2 | 249 | 251 | 253 | 255 | 257 | 259 | 261 | 263 |
| H4H12177P2 | 265 | 267 | 269 | 271 | 257 | 259 | 261 | 263 |
| H4H12183P2 | 273 | 275 | 277 | 279 | 281 | 283 | 285 | 287 |
| H2M11682N | 289 | 291 | 293 | 295 | 297 | 299 | 301 | 303 |
| H2M11684N | 305 | 307 | 309 | 311 | 313 | 315 | 317 | 319 |
| H2M11694N | 321 | 323 | 325 | 327 | 329 | 331 | 333 | 335 |
| H2M11695N | 337 | 339 | 341 | 343 | 345 | 347 | 349 | 351 |

*Антитела и фрагменты могут включать один или более вариантов указанных последовательностей

См. WO2017/218515

H2M11683NHCVR

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Asp Asp Gly Asn Asn Ile Asn Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ala Pro Ile Ala Pro Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

(SEQ ID NO: 2)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Asp Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 10)

H2M11686NH2M11686N

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Lys Tyr Ala Asp Ser Met
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Val Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Lys Ser Ser Ser Asp Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 18)

LCVR

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Ala Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 26)

H4H12159PHCVR

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Asp Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Glu Val Ala Pro Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 34)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ile Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Arg Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Tyr Ser Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 42)

H4H12161PHCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Asn Lys Ala Asn Ala Tyr Asn Thr Glu Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Leu
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg Val Trp Asn Tyr Ala Tyr Phe Ala Met Asp Val Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

(SEQ ID NO: 50)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Gly Ile Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ser Ala Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Asn Thr Ile Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

(SEQ ID NO: 58)

H4H12163P

HCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Glu Gln Leu Val Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

(SEQ ID NO: 66)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Phe
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ser Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

(SEQ ID NO: 74)

H4H12164P

HCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Val Asp
 65 70 75 80
 Leu Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Thr Thr Val Thr Thr Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 82)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Ser
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Lys Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 90)

H4H12166PHCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 98)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 106)

H4H12166P2HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

(SEQ ID NO: 98)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

(SEQ ID NO: 114)

H4H12166P3

HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Glu His Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

(SEQ ID NO: 122)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly

50 55 60

Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 106)

H4H12166P4HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 98)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 His Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 130)

H4H12166P5HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile His Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 138)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 106)

H4H12166P6HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp His Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
 (SEQ ID NO: 146)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

(SEQ ID NO: 106)

H4H12166P7HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Glu His Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 122)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 His Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 130)

H4H12166P8HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp His Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 146)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 114)

H4H12166P9HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp His Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 146)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 His Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 130)

H4H12166P10HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile His Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

(SEQ ID NO: 138)

LCVR

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95

His Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

(SEQ ID NO: 130)

H4H12167P

HCVR

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Ser Ser Gly Asn Thr Phe Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Leu Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Glu Gly Asp Phe Trp Ser Ala Val Asp Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

(SEQ ID NO: 154)

LCVR

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 162)

H4H12168PHCVR

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly His
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Lys Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Val Ala Pro Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 170)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 178)

H4H12169PHCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Gly Gly Asn Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Gln Gly Gly Leu Gly Gly Tyr Phe Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 186)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Gly Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 194)

H4H12170PHCVR

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Leu Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Pro Val Ala Ala Ile Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

(SEQ ID NO: 202)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

(SEQ ID NO: 210)

H4H12171P

HCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr

20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Gly Ala Tyr Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 218)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 226)

H4H12175PHCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Lys Gly Trp Asn Phe Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 234)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Asn Ile Leu His
 85 90 95
 Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 242)

H4H12176P2HCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe His Ser Asn Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Glu Asn Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Ser Thr Ser Trp Val Pro Tyr Trp Phe Phe Asp Leu
 100 105 110
 Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 250)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 258)

H4H12177P2HCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Arg Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Asp Phe Ile Phe Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Thr Thr Trp Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn Glu Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Met Gly Trp Asn Phe Phe Gln Leu Gln Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 (SEQ ID NO: 266)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

(SEQ ID NO: 258)

H4H12183P2

HCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Arg Gly

20 25 30

Ser Thr Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Thr Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Glu Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Asn Leu Lys Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Ile Gly Val Ala Gly Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

(SEQ ID NO: 274)

LCVR

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 282)

H2M11682NHCVR

Gln Glu Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Arg Leu Lys Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ala Pro Pro His Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 290)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 298)

H2M11684NHCVR

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Ala Tyr His Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Val Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Gly Glu Lys Gln Leu Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 306)

LCVR

Val Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ser Asp Ala Ser Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Asn Asn
 100 105
 (SEQ ID NO: 314)

H2M11694NHCVR

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Asp Ser Thr Glu Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Asn Trp Asn Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

(SEQ ID NO: 322)

LCVR

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Arg Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

(SEQ ID NO: 330)

H2M11695N

HCVR

Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Asn Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Asp Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Val Gly Gly Pro Thr Ser Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 (SEQ ID NO: 338)

LCVR

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Phe Asp Ala Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
 100 105
 (SEQ ID NO: 346)

В одном варианте осуществления изобретения, любой антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5 (против C5), обсуждаемый в настоящем описании, представляет собой антагонист. Такой антагонист (например, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5) связывается с C5 и ингибирует по меньшей мере одну биологическую активность C5; например, предотвращая или блокируя опосредованный комплементом гемолиз посредством классического пути или альтернативного пути, и/или ингибирует расщепление C5 на C5a и C5b, и/или ингибирует опосредованный комплементом лизис эритроцитов, и/или ингибирует формирование мембраноатакующего комплекса (МАС), и/или ингибирует формирование комплекса C5b-6.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, представляет собой экулизумаб (продаваемый как солирис), равулизумаб (ALXN1210; продаваемый как

ультомирис), тесидолумаб (см. US8241628; WO 2010/015608; или WO2017/212375) или мубодина (см. US7999081); или их антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, представляет собой антитело позелимаб (REGN3918; H4H12166P); или его антигенсвязывающий фрагмент. Антитело позелимаб (REGN3918; H4H12166P) содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность:

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGDSVS SSWYWTWIRQP PGKGLEWIGY
IYYSGSSNYN 60

PSLKSRATIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCAREGN VDTTMIFDYW
GQGTLVTVSS 120

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS 180

GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP
APEFLGGPSV 240

FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
PREEQFNSTY 300

RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK 360

NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL
TVDKSRWQEG 420

NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

(SEQ ID NO: 368);

и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность:

AIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQGIR NDLGWYQQKP GKAPKLLIYA
ASSLQSGVPS 60

RFAGRGSQTD FTLTISSLQP EDFATYYCLQ DFNYPWTFGQ GTKVEIKRTV
AAPSVFIFPP 120

SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD
STYLSSTLT 180

LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC 214

(SEQ ID NO: 369).

Настоящее изобретение относится к способам использования антагонистических антигенсвязывающих белков, которые специфически связываются с C5, например, антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые включают переменные области (V_H и V_L) и/или CDR (V_L с L1CDR1, L1CDR2 и L1CDR3; и V_H с H1CDR1, H1CDR2 и H1CDR3), конкретно обсуждаемые в настоящем описании (например, позелимаба), так же как переменные области и CDR, представляющие собой варианты обсуждаемых в настоящем описании.

«Вариант» полипептида, такого как цепь иммуноглобулина (например, V_H, V_L, HC или LC H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; H2M11695N; равулизумаба, экулизумаба, тесидолумаба или мубодины, или их CDR, содержащую аминокислотную последовательность, конкретно указанную в настоящем описании), относится к полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере приблизительно на 70-99,9% (например, по меньшей мере на 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9%) идентичной или сходной с процитированной аминокислотной последовательностью, то есть, указанной в настоящем описании, (например, любой из SEQ ID NO: 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18; 20; 22; 24; 26; 28; 30; 32; 34; 36; 38; 40; 42; 44; 46; 48; 50; 52; 54; 56; 58; 60; 62; 64; 66; 68; 70; 72; 74; 76; 78; 80; 82; 84; 86; 88; 90; 92; 94; 96; 98; 100; 102; 104; 106; 108; 110; 112; 114; 116; 118; 120; 122; 124; 126; 128; 130; 132; 134; 136; 138; 140; 142; 144; 146; 148; 150; 152; 154; 156; 158; 160; 162; 164; 166; 168; 170; 172; 174; 176; 178; 180; 182; 184; 186; 188; 190; 192; 194; 196; 198; 200; 202; 204; 206; 208; 210; 212; 214; 216; 218; 220; 222; 224; 226; 228; 230; 232; 234; 236; 238; 240; 242; 244; 246; 248; 250; 252; 254; 256; 258; 260; 262; 264; 266; 268; 270; 272; 274; 276; 278; 280; 282; 284; 286; 288; 290; 292; 294; 296; 298; 300; 302; 304; 306; 308; 310; 312; 314; 316; 318; 320; 322; 324; 326; 328; 330; 332; 334; 336; 338; 340; 342; 344; 346; 348; 350 и/или 352); см., например, таблицу А; когда сравнение проводят посредством алгоритма BLAST, где параметры алгоритма выбраны для получения наибольшего совпадения между соответствующими последовательностями на протяжении полной длины соответствующих эталонных последовательностей (например, ожидаемый порог: 10; размер слова: 3; максимальное количество совпадений в диапазоне запроса: 0; матрица BLOSUM 62; стоимость пропуска: существование 11, продление 1; условная структурная коррекция матрицы баллов).

Кроме того, вариант полипептида может включать полипептид, такой как цепь иммуноглобулина, конкретно указанная в настоящем описании, (например, V_H, V_L, HC или LC H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; H2M11695N; равулизумаба, экулизумаба, тесидолумаба или мубодины, или их CDR); но включающий одну или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) мутаций, например, одну или более миссенс-мутаций (например, консервативных замен), нонсенс-мутаций, делеций или вставок. Например, настоящее изобретение относится к способам использования антагонистических антигенсвязывающих белков, которые специфически связываются с C5, например, антител

и их антигенсвязывающих фрагментов, которые включают вариант легкой цепи иммуноглобулина (или V_L), содержащий аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 106, но имеющую одну или более таких мутаций, и/или вариант тяжелой цепи иммуноглобулина (или V_H), содержащий аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 98, но имеющую одну или более таких мутаций. В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, включает вариант легкой цепи иммуноглобулина, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где одна или более (например, 1 или 2, или 3) таких CDR имеет одну или более таких мутаций (например, консервативных замен) и/или вариант тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где одна или более (например, 1 или 2 или 3) из таких CDR имеет одну или более таких мутаций (например, консервативных замен).

Следующие ссылки относятся к алгоритмам BLAST, часто используемым для анализа последовательностей: BLAST ALGORITHMS: Altschul *et al.* (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109; Altschul, S. F., *et al.*, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., *et al.*, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T. L., *et al.*, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S. F., *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., *et al.*, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J. C., *et al.*, (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J. M. *et al.*, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M. O., *et al.*, «A model of evolutionary change in proteins.» in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Schwartz, R. M., *et al.*, «Matrices for detecting distant relationships.» in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M. O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D. J., *et al.*, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., *et al.*, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S. F., *et al.*, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., *et al.*, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., *et al.*, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; и Altschul, S. F. «Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.» in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, N.Y.

«H2M11683N»; «H2M11686N»; «H4H12159P»; «H4H12161P»; «H4H12163P»; «H4H12164P»; «H4H12166P»; «H4H12166P2»; «H4H12166P3»; «H4H12166P4»; «H4H12166P5»; «H4H12166P6»; «H4H12166P7»; «H4H12166P8»; «H4H12166P9»; «H4H12166P10»; «H4H12167P»; «H4H12168P»; «H4H12169P»; «H4H12170P»; «H4H12171P»; «H4H12175P»; «H4H12176P2»; «H4H12177P2»; «H4H12183P2»; «H2M11682N»; «H2M11684N»; «H2M11694N» или «H2M11695N», если не указано иное, относятся к антагонистическим антигенсвязывающим белкам, которые специфически связываются с C5, например, антителам и их антигенсвязывающим фрагментам (включая мультиспецифические антигенсвязывающие белки), которые специфически связываются с C5 (например, C5 человека), содержащим тяжелую цепь иммуноглобулина или ее

вариабельную область (V_H), содержащую аминокислотную последовательность, конкретно указанную в настоящем описании, соответствующую, в таблице А, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; или H2M11695N (например, SEQ ID NO: 2; 18; 34; 50; 66; 82; 98; 138; 146; 122; 146; 154; 170; 186; 202; 218; 234; 250; 266; 274; 290; 306; 322 или 338) (или ее вариант), и/или легкую цепь иммуноглобулина, или ее вариабельную область (V_L), содержащую аминокислотную последовательность, конкретно указанную в настоящем описании, соответствующую, в таблице А, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N или H2M11695N (например, SEQ ID NO: 10; 26; 42; 58; 74; 90; 106; 114; 130; 162; 178; 194; 210; 226; 242; 258; 282; 298; 314; 330 или 346) (или ее вариант), соответственно; и/или содержащим тяжелую цепь или V_H , содержащую ее CDR (CDR-H1 (или ее вариант), CDR-H2 (или ее вариант) и CDR-H3 (или ее вариант)) и/или легкую цепь или V_L , содержащую ее CDR (CDR-L1 (или ее вариант), CDR-L2 (или ее вариант) и CDR-L3 (или ее вариант))--или, см. Публикацию международной патентной заявки No. WO2017/218515. В одном варианте осуществления изобретения, V_H является связанной с константным доменом тяжелой цепи, таким как человеческий константный домен тяжелой цепи (например, IgG, IgG1 или IgG4 (например, IgG4 (мутант S228P, нумерация Eu))), и/или V_L является связанной с константным доменом легкой цепи, таким как человеческий константный домен легкой цепи (например, лямбда или каппа). В одном варианте осуществления изобретения, константный домен тяжелой цепи представляет собой IgG4, имеющий мутацию S108P.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, H2M11683N, содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10 (например, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент).

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, H2M11686N, содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26 (например, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент).

NO: 346 (например, где антигенсвязывающий белок представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент).

Таким образом, настоящее изобретение относится к антигенсвязывающим белкам, содержащим переменные домены V_H и V_L , указанные в настоящем описании, (например, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; H2M11695N; равулизумаб, экулизумаб, тесидолумаб или мубодина), которые являются связанными с константным доменом тяжелой и/или легкой цепи, соответственно, например, как указано выше (например, V_H , связанная с константной областью человеческой тяжелой цепи IgG4, и V_L , связанная с константной областью человеческой легкой цепи каппа).

Термин «антитело», в рамках изобретения, относится к молекулам иммуноглобулинов, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи (HC), включающие три H-CDR и две легкие цепи (LC), включающие три L-CDR, соединенные друг с другом дисульфидными связями (например, IgG4) - например, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; или H2M11695N. В одном варианте осуществления изобретения, отнесение аминокислот к каждому домену CDR в цепи иммуноглобулина соответствует определениям из Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 или Chothia, *et al.*, (1989) Nature 342:878-883. Таким образом, настоящее изобретение относится к антителам и антигенсвязывающим фрагментам, включающим CDR из V_H и CDR из V_L , где V_H и V_L содержат аминокислотные последовательности, как указано в настоящем описании, (или их вариант), где CDR являются такими, как определено в соответствии с Kabat и/или Chothia.

Термины «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела или антигенсвязывающего белка, и т.п., в рамках изобретения, включает любой природный, возможный для ферментного получения, синтетический или полученный способами генной инженерии полипептид или гликопротеин, который не включает все последовательности антитела, но который специфически связывается с антигеном (например, C5). Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) фрагменты F(ab) и F(ab'); (ii) фрагменты F(ab')₂; (iii) фрагменты Fd (часть тяжелой цепи фрагмента Fab, расщепленного папаином); (iv) фрагменты Fv (V_H или V_L); и (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); имеющие аминокислотные остатки, имитирующие

гипервариабельную область антитела (например, выделенную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с затрудненной конформацией. Другие сконструированные молекулы, такие как однодоменные антитела, антитела с делетированным доменом, миниантитела и иммунофармацевтические средства на основе модульных белков малого размера (SMIP), также включены в выражение «антигенсвязывающ фрагмент», в рамках изобретения. В одном варианте осуществления изобретения, антигенсвязывающий фрагмент содержит три или более CDR из H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; или H2M11695N (например, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3; и/или CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3).

Термин «рекомбинантные» антигенсвязывающие белки, такие как антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, относится к таким молекулам, созданным, экспрессированным, выделенным или полученным посредством технологий или способов, известных в данной области как технология рекомбинантной ДНК, которая включает, например, сплайсинг ДНК и экспрессию трансгена. Термин включает антитела, экспрессированные в не относящемся к человеку млекопитающем (включая трансгенных не относящихся к человеку млекопитающих, например, трансгенных мышей), или в клетке-хозяине (например, клетке яичников китайского хомяка (CHO)) или в клеточной системе экспрессии, или выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки человеческих антител. Настоящее изобретение относится к способам использования рекомбинантных антигенсвязывающих белков, как указано в настоящем описании, (например, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; или H2M11695N).

Настоящее изобретение относится к способам использования моноклональных антагонистических антигенсвязывающих белков, которые специфически связываются с C5 (например, антител и их антигенсвязывающих фрагментов). Термин «моноклональные антитела» или «mAb», в рамках изобретения, относится к антителу из популяции по существу гомогенных антител, т.е., молекулы антител, содержащиеся в популяции, являются идентичными по аминокислотной последовательности, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Определение «моноклональное» не следует истолковывать как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Моноклональные антитела можно получать способом гибридомы из Kohler *et al.* (1975) Nature 256: 495, или их можно получать способами рекомбинантной ДНК (см., например, Патент США No. 4816567).

«Выделенные» антагонистические антигенсвязывающие белки, которые специфически связываются с C5 (например, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты), полипептиды, полинуклеотиды и векторы являются по меньшей мере частично свободными от других биологических молекул из системы, клеток или культуры клеток, в которых они продуцированы. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, другие антитела или антигенсвязывающие фрагменты, липиды, углеводы или другие материалы, такие как клеточный дебрис и среда для выращивания. Выделенный антигенсвязывающий белок может являться по меньшей мере частично свободным от среды для выращивания, в которой выращивают клетку-хозяина, экспрессирующую антигенсвязывающий белок. Как правило, термин «выделенный» не предназначен для ограничения полным отсутствием таких биологических молекул (например, малые или незначительные количества примеси могут оставаться) или отсутствием воды, буферов или солей, или компонентами фармацевтического состава, включающего антигенсвязывающие белки (например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты).

Антигенсвязывающий белок «против C5» специфически связывается с C5 (например, C5 человека или C5 яванского макака). Термин «специфически связывается» относится к антигенсвязывающим белкам (например, mAb), имеющим аффинность связывания с антигеном при 25°C, выраженную как K_D , по меньшей мере приблизительно 10^{-9} М или менее (более низкое количество) (например, приблизительно 10^{-10} М, приблизительно 10^{-11} М или приблизительно 10^{-12} М), как измерено посредством безмаркерного анализа интерферометрии биослоя с детекцией в реальном времени, например, посредством биосенсора Octet® HTX, или посредством поверхностного плазмонного резонанса, например, BIACORE™, или посредством ELISA для определения аффинности в растворе. В одном варианте осуществления изобретения, K_D для связывания с C5 человека составляет приблизительно 189 пМ; для связывания с C5 человека (R885C или R885H) составляет приблизительно 400-500 пМ; и для связывания с C5 яванского макака составляет приблизительно 2-3 нМ при 25°C, pH7,4, по анализу поверхностного плазмонного резонанса. В одном варианте осуществления изобретения, C5 человека (включая сигнальную последовательность) содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 362; и зрелый C5 человека, содержащий мутацию R885H, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 363.

Дозирование и введение

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания и/или облегчения по меньшей мере одного признака или симптома, ассоциированного с таким ассоциированным с C5 заболеванием, у субъекта, посредством введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918) субъекту, следующим образом: (i) введение одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем (ii) введение либо одной или

более доз (например, 2 или более) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка (например, подкожно (SC)) (это может быть обозначено в настоящем описании как режим дозирования 30+800), либо одной или более SC доз, в соответствии с массой тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для BW \geq 10 кг и <20 кг: приблизительно 200 мг; для BW \geq 20 кг и <40 кг: приблизительно 350 мг; для BW \geq 40 кг и <60 кг: приблизительно 500 мг; и для BW \geq 60 кг: приблизительно 800 мг. Такие SC дозу(дозы) можно вводить на еженедельной основе после начальной IV доз(ы). Введение еженедельных доз можно продолжать в течение неопределенного времени, например, пока терапевтический эффект или предотвращение нежелательного исхода (например, потери сывороточного альбумина, или увеличения уровней в сыворотке LDH) является желательным. Необязательно, субъекту вводят одну или более доз олигонуклеотида (например, цемдисирана) в сочетании с антигенсвязывающим белком.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5 (например, позелимаб) вводят пациенту в способе, как указано в настоящем описании, (например, для лечения или предотвращения PNH или CHAPLE) при условии, что никакое другое средство, которое уменьшает активность комплемента (например, которое уменьшает активность C5), например, олигонуклеотид (например, который уменьшает экспрессию C5), такой как цемдисира́н, или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с C5, не вводят пациенту.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания (например, PNH или CHAPLE) посредством введения одной или более доз (например, одной или более, чем одной) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), или его фармацевтического состава, внутривенно (IV). Показано, что внутривенная доза 30 мг/кг помогает быстро достигать минимальных концентраций в состоянии равновесия антигенсвязывающего белка (например, антитела), необходимых для длительного максимального CH50 ингибирования, которое, таким образом, может приводить к терапевтическому эффекту у субъекта. Необязательно, дополнительные подкожные дозы антигенсвязывающего белка можно вводить субъекту, например, еженедельно, например, после IV доз(ы).

В одном варианте осуществления изобретения, субъекту (например, который страдает PNH) вводят: (i) приблизительно 30 мг/кг антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, внутривенно (IV) первоначально (сутки 1); затем (ii) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка (например, подкожно (SC)) один раз в неделю (например, \pm 1, \pm 2 или \pm 3 суток), например, на приблизительно сутки 8 (например, \pm 1, \pm 2 или \pm 3 суток), 15 (например, \pm 1, \pm 2 или \pm 3 суток), 22 (например, \pm 1, \pm 2 или \pm 3 суток) и т.д., и каждую неделю (например, \pm 1, \pm 2 или \pm 3 суток) после.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболевания CHAPLE у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективной дозы антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, выбранного из H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; и H2M11695N, или его фармацевтического состава (например, 30 мг/кг внутривенно). В одном варианте осуществления изобретения, субъекту (например, который страдает CHAPLE) вводят:

(i) приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка внутривенно (IV) (на сутки 1); затем

(ii) начиная на приблизительно сутки 8 (например, сутки 8, сутки 8 ± 1 сутки, сутки 8 ± 2 суток или сутки 8 ± 3 суток), одной или более доз, вводимых подкожно (SC), и продолжая после этого, на еженедельной основе, при дозах, зависящих от массы тела (BW), следующим образом:

Для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг;

Для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг;

Для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг;

Для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; и

Для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг.

Дозирование один раз в неделю или еженедельное дозирование, или QW дозирование относится к введению одной или более доз, где каждое проводят через приблизительно 7 (например, ± 1 , ± 2 или ± 3) суток после непосредственно предшествующей дозы.

В одном варианте осуществления изобретения, IV и первую SC дозу вводят в одни и те же сутки.

В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, при введении подкожно (SC), доставляют в объеме менее чем 7 мл, приблизительно 0,625 мл, приблизительно 1 мл, приблизительно 1,75 мл, приблизительно 2,5 мл, приблизительно 4 мл, приблизительно 0,5-4,0 мл, или приблизительно 0,625-4,0 мл. В одном варианте осуществления изобретения, каждую SC дозу доставляют в однократной инъекции. В одном варианте осуществления изобретения, SC инъекцию доставляют за приблизительно 60 секунд или менее.

В одном варианте осуществления изобретения, субъекту (например, который страдает ассоциированным с C5 заболеванием) вводят одну или более доз антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, следующим образом: 1 мг/кг IV; 3 мг/кг IV; 300 мг SC; 800 мг SC; 10 мг/кг IV; 600 мг SC;

или 30 мг/кг IV; или нагрузочную дозу 15 мг/кг IV с последующими одной или более SC дозами 400 мг, введенными раз в неделю.

Концентрация в сыворотке приблизительно 100 мг/литр антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), у субъекта-человека максимально супрессирует активность C5 (например, альтернативный, классический и лектиновый пути) (например, как измерено посредством анализа AH50 и/или CH50). Таким образом, настоящее изобретение относится к способам супрессии активности комплемента или активности C5 (например, альтернативного пути (AP)) (например, супрессии активности C5 до приблизительно ее максимального уровня (например, по меньшей мере приблизительно на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%); например, измеренной как AH50 и/или CH50 активности) у субъекта, включающему введение одной или более доз антигенсвязывающего белка на достаточных уровнях, так чтобы поддерживать в сыворотке концентрацию антигенсвязывающего белка против C5 при приблизительно 100 мг/литр или более (например, 150, 400, 600 или 700 мг/литр). В одном варианте осуществления изобретения, режим дозирования включает (i) введение одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно,

(ii) введение одной или более еженедельных доз (например, 2 или более) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка (например, подкожно (SC));

или,

одной или более еженедельных доз, вводимых подкожно (SC), в зависимости от массы тела (BW), следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; или для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг. Введение еженедельных доз можно продолжать в течение неопределенного времени, например, пока поддержание концентрации в сыворотке антигенсвязывающего белка против C5 и/или супрессия активности C5 являются желательными.

Настоящее изобретение относится к способам достижения или достижения и поддержания концентрации в сыворотке (например, минимальной концентрации в сыворотке с течением времени в состоянии равновесия) приблизительно 100 мг/литр или более антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, у субъекта, включающим: (i) введение одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно,

(ii) введение одной или более еженедельных доз (например, 2 или более) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка (например, подкожно (SC)); или один или более еженедельно дозы, вводимых подкожно (SC) в зависимости от массы тела (BW), следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для BW

≥ 40 кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; или для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг. Введение еженедельных доз можно продолжать в течение неопределенного времени, например, пока поддержание концентрации антигенсвязывающего белка против C5 в сыворотке является желательным.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам переключения субъекта с терапевтического режима, включающего введение экулизумаба или равулизумаба, на терапевтический режим, включающий введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, выбранного из: H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; и H2M11695N; включающим введение начальной дозы антигенсвязывающего белка субъекту, когда следующая доза запланирована в терапевтическом режиме экулизумаба или равулизумаба, и прекращение дальнейших введений экулизумаба или равулизумаба. В одном варианте осуществления изобретения, начальная доза антигенсвязывающего белка составляет приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV), за которой, необязательно, следуют одна или более дополнительных IV доз. В одном варианте осуществления изобретения, после IV доз(ы), субъекту вводят одну или более еженедельных подкожных доз (например, 2 или более) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка; или одну или более еженедельных подкожных доз в зависимости от массы тела (BW), следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; или для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг. В одном варианте осуществления изобретения, такой способ переключения исключает перекрывание режимов дозирования экулизумаба или равулизумаба с режимом дозирования антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5.

В одном варианте осуществления изобретения, внутривенную инфузию антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, прерывают и начинают повторно при 50% от исходной скорости инфузии, если, во время инфузии, субъект страдает от одного или более неблагоприятных событий, например, таких как: кашель, дрожь/озноб, сыпь, прурит (зуд), крапивница (аллергическая сыпь, волдыри, прыщи), диарез (потоотделение), гипотензия, диспноэ (затруднение дыхания), рвота или покраснение.

Термин «ассоциированное с C5 заболевание» относится к заболеванию, нарушению, состоянию или синдрому, которые вызваны, поддерживаются или обостряются, или признаки и/или симптомы которых вызваны, поддерживаются или обостряются, напрямую или опосредованно, посредством активности системы комплемента, где активность

системы комплемента можно уменьшать или стабилизировать, или прекращать посредством ингибирования активности C5. Такую активность C5 можно ингибировать посредством предотвращения, например, расщепления предшественника C5 на цепи C5a и C5b, формирования мембраноатакующего комплекса (МАС) и/или связывания МАС с поверхностью клетки-мишени (например, эритроцита). В одном варианте осуществления изобретения, ингибирование активности C5 является таким, как измерено в анализе CH50.

CH50 (50% гемолитический комплемент) представляет собой анализ для определения уровня классического пути активации комплемента и является чувствительным к уменьшению, отсутствию и/или неактивности любого компонента пути, который хорошо известен в данной области. CH50 тестирует функциональную способность компонентов классического пути комплемента сыворотки лизировать, например, эритроциты овцы (SRBC), предварительно покрытые антителом кролика против эритроцитов овцы (гемолизином). Например, когда покрытые антителом SRBC инкубируют с тестируемой сывороткой, классический путь комплемента активируется и приводит к гемолизу. Если компонент комплемента отсутствует, уровень CH50 составляет нуль; если уровни одного или более компонентов классического пути уменьшены, CH50 уменьшается. Фиксированный объем оптимально сенсibilизированных SRBC добавляют к каждому разведению сыворотки. Например, после инкубации, смесь центрифугируют, и степень гемолиза оценивают количественно посредством измерения оптической плотности гемоглобина, высвобожденного в супернатант, при 540 нм. Уровень активности комплемента определяют посредством проверки способности различных разведений тестируемой сыворотки к лизису покрытых антителом SRBC. См. Costabile, Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum, *J Vis Exp.* 2010 (37): 1923; и Mayer, Complement and complement fixation, 1 p. 133-240. In E. A. 2 Kabat and M. M. Mayer (ed.), *Experimental immunochemistry*. Thomas, Springfield. AH50 представляет собой аналогичный тест для измерения функции альтернативного пути. См., например, Mayer, Complement and complement fixation, p. 133-240. In E. Kabat and M. M. Mayer (ed.), *Experimental immunochemistry*. C. C. Thomas, Springfield, Ill. 1961; и Rapp & Borsos. *Molecular basis of complement action*. Appton Century Crofts, New York, N.Y.1970. В тестах, оценивающих функциональную активность альтернативного пути (AH50), используют эритроциты морской свинки, кролика или курицы в качестве клеток-мишеней. AP имеет слабую гемолитическую активность для эритроцитов овцы. В этом случае, активацию классического пути необходимо блокировать посредством добавления EGTA для хелатирования 2^{+} , и необходима оптимальная концентрация Mg^{2+} . Детекция низкой или отсутствующей гемолитической активности в CH50 и/или AH50 направляет дальнейший анализ комплемента. См., например, Joiner *et al.*, 1983. A study of optimal reaction conditions for an assay of the human alternative complement pathway. *Am. J. Clin. Pathol.* 79:65-72.

Терапевтически эффективное количество антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, представляет собой количество, которое обращает, стабилизирует или прекращает нежелательное заболевание

или нарушение (например, ассоциированное с C5 заболевание), например, посредством вызова регрессии, стабилизации или прекращения одного или более признаков или симптомов такого заболевания или нарушения в любой поддающейся клиническому измерению степени, например, применительно к ассоциированному с C5 заболеванию, посредством вызова уменьшения или поддержания активности комплемента. Режимы дозирования, указанные в настоящем описании, являются примерами терапевтически эффективных количеств антагонистических антигенсвязывающих белков.

Термин «лечить» или «лечение» относится к терапевтическим мерам, которые обращают, стабилизируют или исключают нежелательное заболевание или нарушение (например, ассоциированное с C5 заболевание, такое как PNH, MG, aHUS или CHAPLE), например, посредством вызова регрессии, стабилизации или прекращения одного или более признаков или симптомов такого заболевания или нарушения в любой поддающейся клиническому измерению степени, например, применительно к ассоциированному с C5 заболеванию, посредством вызова уменьшения или поддержания активности комплемента.

Субъективным доказательством заболевания, нарушения, состояния или синдрома является симптом. Признак является объективным доказательством заболевания, нарушения, состояния или синдрома. Например, кровь, текущая из ноздри, представляет собой признак, в той мере, в которой это очевидно пациенту, терапевту и другим. Тревожность, боль в нижней части спины, и утомляемость представляют собой симптомы в той мере, в которой только пациент может ощущать их.

Термин «субъект» относится к млекопитающему, такому как человек, мышь, коза, кролик, крыса, собака, нечеловекообразный примат или обезьяна. В одном варианте осуществления изобретения, аминокислота аргинин 885 подвергнута мутации в C5 субъекта (например, C5 человека) на другую аминокислоту, например, R885H или R885C. В одном варианте осуществления изобретения, субъекту ранее вводили антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, отличный от вводимого по настоящему изобретению, например, где субъекту ранее вводили равулизумаб или экулизумаб.

Ассоциированное с C5 заболевание представляет собой, например:

- синдром дыхательной недостаточности у взрослых
- связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (AMD)
- аллергию
- синдром Альпорта
- болезнь Альцгеймера
- боковой амиотрофический склероз (ALS)
- антифосфолипидный синдром (APS)
- астму
- атеросклероз
- атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS)
- аутоиммунное заболевание

- аутоиммунную гемолитическую анемию (АНА)
- баллонную ангиопластику
- бронхоспазм
- буллезный пемфигоид
- ожоги
- гломерулопатию С3
- синдром повышенной проницаемости капилляров
- сердечно-сосудистое нарушение
- катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS)
- цереброваскулярное нарушение
- заболевание CHAPLE (недостаточность CD55 с гиперактивацией комплемента, ангиопатическим тромбозом и энтеропатией с потерей белка)
 - химический ожог
 - хроническое обструктивное заболевание легких (COPD)
 - болезнь холодových агглютининов (CAD)
 - повреждение ткани роговицы и/или сетчатки
 - болезнь Крона
 - болезнь Дегоса
 - болезнь плотных депозитов (DDD)
 - дерматомиозит
 - диабет
 - диабетическую ангиопатию
 - диабетический отек желтого пятна (DME)
 - диабетическую нефропатию
 - диабетическую ретинопатию
 - дилатационную кардиомиопатию
 - нарушение с ненадлежащей или нежелательной активацией комплемента
 - диспноэ
 - эклампсию
 - эмфизему
 - буллезный эпидермоз
 - эпилепсию
 - вызванное фиброгенной пылью заболевание
 - обморожение
 - географическую атрофию (GA)
 - гломерулонефрит
 - гломерулопатию
 - синдром Гудпасчера
 - болезнь Грэйвса
 - синдром Гийена-Барре

- тиреоидит Хашимото
- осложнения при гемодиализе
- синдром гемолиза - увеличения активности печеночных ферментов - и низкого количества тромбоцитов (HELLP)
- гемолитическую анемию
- гемофтиз
- нефрит при пурпуре Геноха-Шенлейна
- наследственный ангиоотек
- сверхострое отторжение аллотрансплантата
- пневмонит гиперчувствительности
- идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП)
- IgA-нефропатию
- болезнь иммунных комплексов
- васкулит иммунных комплексов
- ассоциированное с иммунными комплексами воспаление
- инфекционное заболевание
- воспаление, вызванное аутоиммунным заболеванием
- воспалительное нарушение
- наследственную недостаточность CD59
- повреждение из-за инертной пыли и/или минералов
- индуцированную интерлейкином-2 токсичность в ходе терапии ИЛ-2
- ишемически-реперфузионное повреждение
- болезнь Кавасаки
- заболевание или нарушение легких
- волчаночный нефрит
- мембранопролиферативный гломерулонефрит
- мембранопролиферативный нефрит
- реперфузию брыжеечной артерии после реконструкции аорты
- мезентеральное/энтеральное сосудистое нарушение
- мультифокальную моторную нейропатию (MMN)
- рассеянный склероз
- миастению
- инфаркт миокарда
- миокардит
- неврологическое нарушение
- оптиконевромиелит
- ожирение
- глазной ангиогенез
- глазную неоваскуляризацию, затрагивающую хороид
- вызванное органической пылью заболевание

- паразитарное заболевание
- болезнь Паркинсона;
- пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), например, активную PNH
- слабоиммунный васкулит
- пемфигус
- чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA)
- нарушение периферических (например, скелетно-мышечных) сосудов
- пневмонию
- состояние после ишемии-реперфузии
- постперфузионный синдром при сердечно-легочном шунтировании
- постперфузионный синдром при почечном шунтировании
- преэклампсию
- прогрессирующую почечную недостаточность
- пролиферативный нефрит
- протеинурическое заболевание почек
- псориаз
- легочную эмболию
- пульмонарный фиброз
- инфаркт легкого
- легочный васкулит
- рецидивирующую потерю плода
- повреждение почек
- ишемию почек
- ишемически-реперфузионное повреждение почек
- реноваскулярное нарушение
- рестеноз после стентирования
- ревматоидный артрит (RA)
- ротационную атерэктомию
- шизофрению
- сепсис
- септический шок
- SLE нефрит
- связанное с курением повреждение
- повреждение спинного мозга
- спонтанную потерю плода
- инсульт
- системный воспалительный ответ на сепсис
- системную красную волчанку (SLE)
- ассоциированный с системной красной волчанкой васкулит
- болезнь Такаясу

- термальное повреждение
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП)
- травматическое повреждение головного мозга
- диабет типа I
- типичный гемолитический уремический синдром (tHUS)
- увеит
- васкулит
- васкулит, ассоциированный с ревматоидным артритом
- венозную газовую эмболию (VGE); или
- отторжение ксенотрансплантата.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания (например, PNH или aHUS) у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), например, у субъекта, страдающего ассоциированным с C5 заболеванием, включающим введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; H2M11695N; равулизумаба или экулизумаба), субъекту в соответствии с режимом дозирования, указанным в настоящем описании, необязательно, в сочетании с дополнительным лекарственным средством (например, цемдисирамом). Кроме того, настоящее изобретение относится к способам уменьшения необходимости в терапевтических вмешательствах, необходимых для нацеливания на различные признаки и симптомы ассоциированных с C5 заболеваний, таких как PNH или CHAPLE.

Пароксизмальная ночная гемоглинурия (PNH) возникает из-за мультипотентной, гематопозитической стволовой клетки (HSC), которая приобретает мутацию гена биосинтеза фосфатидилинозитолгликанового якоря класса A (*PIGA*). Продукт гена *PIGA* является необходимым для биосинтеза гликофосфатидилинозитолового (GPI) якоря, гликолипидной группы, которая прикрепляет десятки белков к плазматической мембране клеток. Следовательно, PNH-стволовая клетка и все ее потомство имеют уменьшение или отсутствие GPI-заякоренных белков. Зрелые клетки крови, происходящие из гематопозитического клона, могут иметь полную недостаточность (типа III) или частичную недостаточность (типа II) GPI-связанных белков (Hillmen *et al.*, Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004; 350(6):552-9). Два из белков, затрагиваемых отсутствием GPI-якорей, представляют собой CD55 и CD59, регуляторные белки комплемента. CD55 регулирует активацию комплемента посредством ингибирования компонента комплемента конвертаз 3 (C3), в то время как CD59 ингибирует сборку мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-

C9 посредством взаимодействия с C8 и C9 (Brodsky, How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009; 113(26):6522-7). Их отсутствие делает PNH-эритроциты чувствительными к опосредованному комплементом внутрисосудистому гемолизу. Этот внутрисосудистый гемолиз у пациентов с PNH вызывает анемию (часто требующую трансфузию крови) и гемоглобинурию. Осложнения PNH включают тромбоз, боль в области живота, дисфагию, эректильную дисфункцию и легочную гипертензию (Hillmen *et al.*, The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1233-43). Тромбоэмболия является распространенной причиной смертности у пациентов с PNH. Потенциальные механизмы тромбоэмболии включают активацию тромбоцитов, токсичность свободного гемоглобина, истощение оксида азота, отсутствие других GPI-связанных белков, и эндотелиальную дисфункцию (Hill *et al.*, Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25):4985-96). PNH часто возникает при аутоиммунной апластической анемии (Luzzatto & Risitano, Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2018; 182(6):758-76). Настоящее изобретение относится к способам уменьшения необходимости трансфузий крови для нацеливания на анемию, вторичную по отношению к гемолизу, вызванному посредством PNH, уменьшения необходимости эритропоэтина, биологически активных добавок, содержащих железо, и/или фолиевой кислоты, уменьшения встречаемости анемии, уменьшения встречаемости гемоглобинурии или уменьшения встречаемости гемолиза, у субъекта, страдающего PNH, посредством введения субъекту антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, такого как REGN3918, посредством режима дозирования, указанного в настоящем описании.

Диагноз PNH можно определять с использованием международно принятого определения присутствия размера PNH-клона гранулоцитов >10%, измеренного в периферической крови посредством проточной цитометрии. Принятым определением «активного заболевания» (активной PNH) является присутствие 1 или более из следующих связанных с PNH признаков или симптомов в пределах 3 месяцев: утомляемости, гемоглобинурии, боли в области живота, затруднения дыхания (диспноэ), анемии (гемоглобина <10 г/дл), основного неблагоприятного сосудистого события в анамнезе (MAVE; включая тромбоз), дисфагии или эректильной дисфункции. Альтернативно, активность можно определять по трансфузии RBC из-за PNH в анамнезе в пределах 3 месяцев. Способы лечения активной PNH также включены в объем настоящего изобретения.

Заболевание SHAPLE (недостаточность CD55 с гиперактивацией комплемента, ангиопатическим тромбозом и энтеропатией с потерей белка) представляет собой аутосомно-рецессивное нарушение, вызванное мутациями потери функции в CD55 (также известном как фактор ускорения распада, DAF). Признаки и симптомы SHAPLE могут включать гипопроотеинемия (низкие уровни в сыворотке альбумина и иммуноглобулинов) - гипопроотеинемия приводит к отеку лица и конечностей и рецидивирующим инфекциям, синдрому мальабсорбции (хронической диарее, отставанию в физическом развитии, анемии

и недостаточности микроэлементов), сверхактивацию комплемента, кишечную лимфангиэктазию (IL) и воспаление кишечника; и/или увеличенную чувствительность к висцеральному тромбозу. Заболевание CHAPLE вызвано двухаллельными мутациями потери функции в гене *CD55*. Клинически, оно проявляется как семейная форма энтеропатии с потерей белка (PLE), вызванная первичной кишечной лимфангиэктазией (PIL), или болезнь Вальдмана, которая часто является тяжелой и может сопровождаться летальными системными проявлениями. *CD55* представляет собой заякоренный гликофосфатидилинозитолом (GPI) мембранный белок, который ингибирует ферментную активность C3b и C4b, таким образом, предотвращая формирование конвертаз C3 и C5, которые приводят в конечном счете к сборке мембраноатакующего комплекса (C5b-C9). Таким образом, отсутствие *CD55* вызывает сверхактивацию системы комплемента, вызывающую продукцию различных продуктов комплемента, включая анафилатоксины и мембраноатакующий комплекс. Когда отсутствие обусловлено соматической мутацией гена *PIGA* (необходимого для биосинтеза GPI-якорей) в гематопозитических стволовых клетках, потеря *CD55*, так же как потеря *CD59*, является специфической для гематопозитических клеток (*CD59* представляет собой другой GPI-связанный регуляторный белок комплемента). Как правило, полученный опосредованный комплементом лизис эритроцитов и тромбоцитов приводит к внутрисосудистому гемолизу и тромбозу при PNH. При CHAPLE, изолированная потеря в зародышевой линии экспрессии *CD55* во всех тканях проявляется в GI тракте, как первичная кишечная лимфангиэктазия, которая вызывает PLE. Как правило, в отличие от PNH, гемолиз не наблюдают у пациентов с CHAPLE. Настоящее изобретение включает способы уменьшения необходимости введения кортикостероидов, иммуноглобулина, альбумина, биологических лекарственных средств (например, антител или их антигенсвязывающих фрагментов, таких как антитело против TNF-альфа или ведолизумаб), иммуномодуляторов (например, азатиоприна или месалазина), микроэлементов, энтеральных или парентеральных пищевых добавок, антикоагулянтов (например, низкомолекулярного гепарина), антибиотиков и/или антитромбоцитарных средств (например, аспирина, такого как низкая доза аспирина) у субъекта, страдающего CHAPLE, посредством введения субъекту, антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, такого как REGN3918, посредством режима дозирования, указанного в настоящем описании. См. Kurolap *et al.*, Loss of CD55 in Eculizumab-Responsive Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med* 2017; 377(1):87-9.; и Ozen *et al.*, CD55 Deficiency and Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med* 2017b; 377(15):1499-500.

Мутации *CD55*, ассоциированные с заболеванием CHAPLE, включают, например,
 149-150delAA;
 149-150insCCTT;
 109delC;
 800G>C;
 287-1G>C;
 149-150delAAinsCCTT;

(как указано в WO2018/053039)

или мутацию CD55, приводящую к такой мутантной аминокислотной последовательности. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания CHAPLE, характеризующегося любой одной или более из таких мутаций. В одном варианте осуществления изобретения, CD55 человека содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 364; CD55 человека, содержащий мутацию Glu50Alafs*12, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 365 (остатки 101-200); CD55 человека, содержащий мутацию Gly37Alafs*24, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 366 (остатки 1-100); и CD55 человека, содержащий мутацию Cys267Ser, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 367 (остатки 201-300) (см. Публикацию международной патентной заявки no. WO2018/053039).

Диагностику CHAPLE можно осуществлять посредством генетического анализа для идентификации мутации потери функции CD55. Диагноз можно подтверждать посредством проточной цитометрии или Вестерн-блоттинга клеток периферической крови для идентификации уменьшенного присутствия CD55. Активное заболевание CHAPLE, в одном варианте осуществления изобретения, характеризуется гипоальбуминемией меньше или равно 3,2 г/дл, и одним или более из следующих признаков или симптомов, которые можно приписать CHAPLE: диарея, рвота, боль в области живота, периферический или лицевой отек, или эпизод инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией, или новое тромбозмболическое событие. Нормальный диапазон сывороточного альбумина составляет, как правило, приблизительно 3,5-5,5 г/дл.

Атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS) представляет собой редкое заболевание, характеризующуюся низкими уровнями циркулирующих эритроцитов из-за их разрушения (гемолитической анемией), низким количеством тромбоцитов (тромбоцитопенией) из-за их расхода и неспособностью почек перерабатывать отходы жизнедеятельности из крови и выводить их в мочу (острой почечной недостаточностью), состоянием, известным как уремия. Большинство aHUS вызваны дефектами системы комплемента, нарушающими обычные регуляторные механизмы. События активации, таким образом, приводят к неконтролируемой, постоянной активности комплемента, вызывающей обширное повреждение эндотелия. Признаки и симптомы aHUS могут включать, например, ощущения недомогания, утомляемости, раздражительности и сонливости, анемию, тромбоцитопению, острую почечную недостаточность, гипертензию и повреждение органов.

Антифосфолипидный синдром (APS) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальным и венозным тромбозом из-за антифосфолипидных антител. Нарушение обозначают как первичное, когда оно возникает в отсутствие другого аутоиммунного заболевания. Вторичный APS возникает в контексте аутоиммунного нарушения, такого как системная красная волчанка. Катастрофический APS (CAPS) представляет собой редкую опасную для жизни форму APS, при которой

обширный внутрисосудистый тромбоз приводит к полиорганной ишемии и недостаточности.

Миастения (MG) представляет собой хроническое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, вызывающее слабость скелетных мышц, которые являются ответственными за дыхание и движение частей тела, включая руки и ноги.

Типичный гемолитико-уремический синдром (tHUS) может следовать за желудочно-кишечной инфекцией продуцирующей токсин шига *Escherichia coli* (STEC). Типичный HUS (STEC-HUS; ассоциированный с продуцирующей токсин шига *Escherichia coli* (STEC) гемолитико-уремический синдром (HUS)) может начинаться, когда токсин шига (или шига-подобный токсин), известный сильный цитотоксин, связывается с гликолипидом Gb3 клеточной мембраны (через домен В). Домен А интернализуется и впоследствии прекращает синтез белка, и индуцирует апоптоз пораженной клетки. Токсин шига оказывает несколько дополнительных эффектов на эндотелиальные клетки, одним из которых является усиленная экспрессия функционального тканевого фактора, который может вносить вклад в микрососудистый тромбоз. Токсин вызывает повреждение или активацию эндотелия, эритроцитов и тромбоцитов.

Настоящее изобретение относится к способам введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), субъекту, включающим (i) введение одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка (например, REGN3918) внутривенно (IV); затем, необязательно, (ii) введение одной или более доз (например, 2 или более) приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка (например, подкожно (SC)). Такие SC дозу(дозы) можно вводить на еженедельной основе после начальной IV доз(ы). Настоящее изобретение также относится к способам введения антигенсвязывающего белка (например, REGN3918) субъекту, включающим (i) введение одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно, (ii) введение одной или более SC доз, в соответствии с массой тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для BW ≥10 кг и <20 кг: приблизительно 200 мг; для BW ≥20 кг и <40 кг: приблизительно 350 мг; для BW ≥40 кг и <60 кг: приблизительно 500 мг; и для BW ≥60 кг: приблизительно 800 мг. Такие SC дозу(дозы) можно вводить на еженедельной основе после начальной IV доз(ы). Необязательно, субъекту вводят одну или более доз олигонуклеотида (например, цемдисирана) в сочетании с антигенсвязывающим белком. В одном варианте осуществления изобретения, субъект страдает ассоциированным с C5 заболеванием например, таким как CHAPLE, PNH, aHUS или MG.

Диагностика

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания, такого как PNH. PNH можно диагностировать у субъекта, например, на основании:

- (i) Анализа проточной цитометрии периферической крови;

(ii) Уровня в сыворотке лактатдегидрогеназы (LDH) $\geq 2 \times$ верхнего предела нормы (ULN); и/или

(iii) PNH-гранулоцитов (обозначенных как полиморфноядерные [PMN]) $> 10\%$.

Анализ проточной цитометрии периферической крови представляет собой средства для лабораторной детекции PNH. Проточное цитометрическое иммунофенотипирование проводят для детекции присутствия или отсутствия GPI-связанных белков на гранулоцитах, моноцитах и эритроцитах, с использованием флуоресцентно меченных моноклональных антител или FLAER (меченного флуоресцеином проаэролизина). FLAER представляет собой флуоресцентно-меченный вариант аэролизина, который связывается непосредственно с GPI-якорем и может быть использован для оценки экспрессии GPI-связи. Индивидуумы с PNH имеют уменьшенную или отсутствующую экспрессию CD14 на моноцитах, CD16 на нейтрофилах и клетках NK, CD24 на нейтрофилах, CD59 на эритроцитах и FLAER на нейтрофилах и моноцитах.

Проаэролизин представляет собой белок 52 кДа, секретируемый *Aeromonas hydrophila*. После протеолитического внесения разрывов на С-конце, образуется активная форма, аэролизин, которая связывается со структурами клеточной поверхности и олигомеризуется, формируя каналы, что приводит к лизису клеток (Howard & Buckley, Activation of the hole-forming toxin aerolysin by extracellular processing. J. Bacteriol. 1985;163:336-340). Аэролизин не лизирует PNH-клетки и показано, что токсин связан с GPI-группой GPI-связанных структур (Diep *et al.*, Glycosyl-phosphatidylinositol anchors of membrane glycoproteins are binding determinants for the channel-forming toxin aerolysin. J. Biol. Chem. 1998;273:2355-2360,25.; Brodsky *et al.*, Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin. Blood 1999;93:1749-1756). Первоначально, этот реагент использовали для обогащения редких отрицательных по GPI клонов PNH. Затем получен конъюгированный с флуорохромом (Alexa 488) вариант не лизирующей, мутантной формы проаэролизина (FLAER), которая сохраняла специфичность для GPI-связанных структур, не вызывая лизис клеток.

PNH характеризуется хронической неконтролируемой терминальной активацией комплемента и гемолизом. Неконтролируемая активация комплемента приводит к гемолизу эритроцитов (RBC), активации тромбоцитов и впоследствии тромбоэмболии (TE), повреждению почек и других органов, боли, тяжелой утомляемости, плохому качеству жизни и ранней смертности. Показателем лизиса клеток является появление аномально высоких уровней лактатдегидрогеназы (LDH) в сыворотке. Уровень в сыворотке LDH $\geq 1,5$ или $2,0 \times$ верхнего предела нормы (LDH $\geq 1,5x$; LDH $\geq 2,0x$) является маркером неконтролируемой активации комплемента, который использовали в многонациональных клинических исследованиях PNH. Нормальные уровни в сыворотке LDH могут меняться, в зависимости от лаборатории и способов, используемых для измерений; однако, у детей, нормальный уровень составляет приблизительно 60-170 ед./л, и у взрослых, он составляет приблизительно 100-190 ед./л. В других сообщениях присутствует нормальный диапазон LDH у взрослых как 140-280 ед./л. В одном варианте осуществления изобретения,

нормальный LDH ULN у женщин составляет 330 ед./л, и LDH ULN у мужчин составляет 281 ед./л. Присутствие проведения одной или более трансфузий эритроцитов, например, в пределах 3 месяцев, также является показателем PNH.

Большая популяция PMN (полиморфноядерных клеток) с недостаточностью GPI-AP (заякоренного гликозилфосфатидилинозитолом белка) также является показателем PNH. Проточная цитометрия представляет собой средство, посредством которого определяют присутствие таких PMN.

Признаки и симптомы PNH также включают утомляемость, гемоглобинурию, боль в области живота, затруднение дыхания (диспноэ), анемию (гемоглобин <10 г/дл), основные неблагоприятные сосудистые события (MAVE, включая тромбоз) в анамнезе, дисфагию или эректильную дисфункцию.

Заболевание SHAPLE, например, можно диагностировать на основании генотипа, характеризующегося двухаллельной мутацией потери функции *CD55* и персистирующей энтеропатией с потерей белка (PLE). В одном варианте осуществления изобретения, активное заболевание SHAPLE можно идентифицировать у пациента, имеющего: гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл; и в пределах последних 6 месяцев, и с возможностью приписывания PLE с недостаточностью *CD55*, по меньшей мере 7 суток (которые не обязательно должны являться последовательными) по меньшей мере одного из следующих симптомов или признаков: диареи, рвоты, боли в области живота, периферического или лицевого отека, или эпизода инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией, или нового тромбозомболического события. Другие характеристики, на которых может быть основан диагноз заболевания SHAPLE, включают, например, первичную кишечную лимфангиэктазию или болезнь Вальдмана, задержку роста, анемию, недостаточность витаминов или микроэлементов, изъязвление слизистой оболочки GI, лимфоидные инфильтраты в слизистой оболочке GI, рецидивирующую инфекцию легких, гипотиреоз, артрит, артралгию или утолщение концевых фаланг пальцев. См., например, Ozen *et al.*, *CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis*, *New England J. of Med.* 377(1): 52-61 (2017).

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания (например, PNH), у субъекта, посредством

(i) оценки у субъекта присутствия признаков и/или симптомов заболевания, и диагностики у субъекта заболевания, если идентифицированы один или более таких признаков и/или симптомов (например, как обсуждают в настоящем описании);

и

(ii) введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; например, REGN3918), субъекту в соответствии с режимом дозирования по настоящему изобретению-например, (i) введения одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно, (ii) введения одной или более доз (например, 2 или более)

приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка подкожно (SC). В одном варианте осуществления изобретения, SC дозы вводят на еженедельной основе. В одном варианте осуществления изобретения, указанные признаки и симптомы включают уровень $LDH \geq 1,5$ или $2 \times ULN$; PNH-гранулоцитов типа III $> 10\%$; и/или признаки и симптомы активного заболевания PNH.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания (например, CHAPLE), у субъекта, посредством

(i) оценки у субъекта присутствия признаков и/или симптомов заболевания, например, CHAPLE, и, диагностики у субъекта заболевания, если идентифицированы один или более таких признаков и/или симптомов (например, как обсуждают в настоящем описании);

и

(ii) введения одной или более доз (например, 1 дозы) приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, внутривенно (IV); затем (ii) введения одной или более SC доз, в соответствии с массой тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; и для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг. В одном варианте осуществления изобретения, SC дозы вводят на еженедельной основе. В одном варианте осуществления изобретения, такие признаки и симптомы включают мутацию потери функции в гене *CD55*, проточную цитометрию или Вестерн-блоттинг клеток периферической крови для идентификации уменьшения присутствия CD55, гипоальбуминемии меньше или равно 3,2 г/дл, и/или одного или более из: диареи, рвоты, боли в области живота, периферического или лицевого отека, или эпизода инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией, или нового тромбозмболического события.

Фармацевтические составы и композиции

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания, включающим введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; H2M11695N; равулизумаба, экулизумаба, тесидолумаба или мубодины), в соответствии с режимом дозирования по настоящему изобретению (например, (i) введение одной или более доз приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно, (ii) введение либо одной или более еженедельных SC доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка; либо одной или более еженедельных SC доз, в соответствии с

массой тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; и для $BW \geq 60$ кг: приблизительно 800 мг; необязательно, в сочетании с одним или более дополнительными лекарственными средствами (например, олигонуклеотидом, таким как цемдисирам). В одном варианте осуществления изобретения, антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, вводимый субъекту, находится в фармацевтическом составе, который включает фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель включает один или более наполнителей. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтический состав по настоящему изобретению является водным, т.е., включает воду. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтический состав содержит приблизительно 200 мг/мл антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5.

Фармацевтические составы, включающие антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5 (например, REGN3918), можно получать посредством смешивания антигенсвязывающего белка с одним или более наполнителями (см., например, Hardman, *et al.* (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.).

В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой олигонуклеотид (например, ДНК или РНК, или дуплекс обеих), например, который связывается с ДНК или мРНК, кодирующей C5, и ингибирует экспрессию C5. В одном варианте осуществления изобретения, олигонуклеотид имеет длину вплоть до приблизительно 23, приблизительно 19-22, приблизительно 19-23 или приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22 или приблизительно 23 нуклеотидов (например, молекула РНК 19-23 нуклеотидов). В одном варианте осуществления изобретения, олигонуклеотид является одноцепочечным (например, в антисмысловой ориентации) или двухцепочечным. Двухцепочечный олигонуклеотид включает цепь в смысловой ориентации и цепь в антисмысловой ориентации. В одном варианте осуществления изобретения, двухцепочечный олигонуклеотид (например, РНК) имеет 3'-выступающий конец и/или 5'-выступающий конец, например, по меньшей мере два нуклеотида. В одном варианте осуществления изобретения, олигонуклеотид является голым, и в другом варианте осуществления, олигонуклеотид является химически модифицированным.

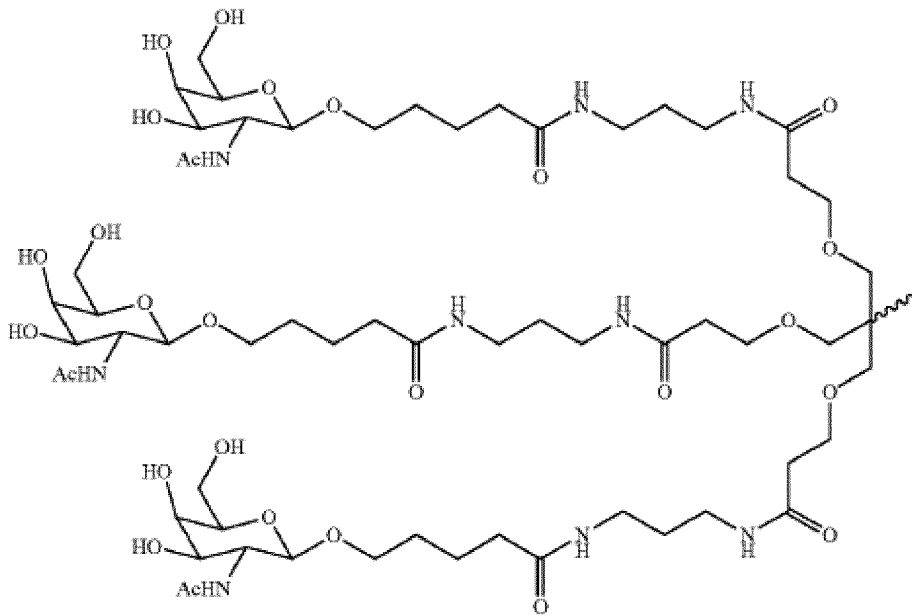
В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой олигонуклеотид, представляющий собой средство для РНКи,

которое связывается с РНК, кодирующей C5, или ее частью. Средство для РНКи относится к средству, которое содержит РНК и которое опосредует направленное расщепление транскрипта РНК через путь индуцированного РНК комплекса молчания (RISC). РНКи направляет специфическую для последовательности деградацию мРНК посредством процесса, известного как РНК-интерференция. РНКи модулирует, например, ингибирует, экспрессию C5 в клетке, например, клетке в организме субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

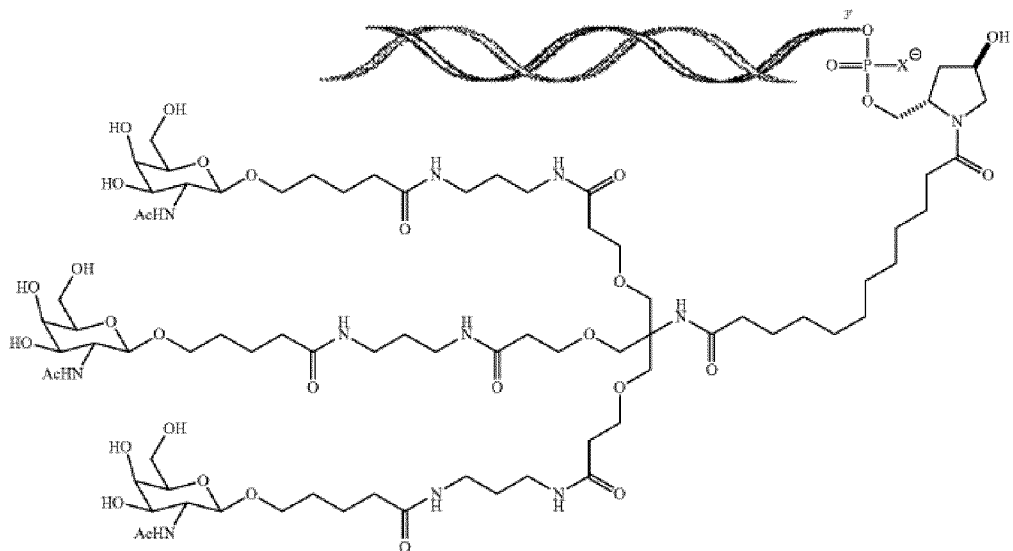
В одном варианте осуществления изобретения, средство для РНКи по изобретению включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени C5, для направления расщепления РНК-мишени. Без намерения связи с теорией, считают, что длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, распадается на малые интерферирующие РНК (миРНК) посредством эндонуклеазы типа III, известной как Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, подобный рибонуклеазе-III фермент, процессирует дцРНК на малые интерферирующие РНК (миРНК) 19-23 пар оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Затем миРНК встраиваются в индуцированный РНК комплекс молчания (RISC), где одна или более хеликаз раскручивают дуплекс миРНК, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять узнавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). После связывания с соответствующей мРНК-мишенью, одна или более эндонуклеаз в составе RISC расщепляют мишень для индукции молчания (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном аспекте, изобретение относится к одноцепочечной РНК (миРНК), которая образуется в клетке и которая стимулирует формирование комплекса RISC для осуществления молчания гена-мишени, т.е., гена C5. Соответственно, термин «миРНК» также использован в настоящем описании для обозначения РНКи, как описано в настоящем описании.

В другом варианте осуществления, средство для РНКи может представлять собой одноцепочечную миРНК, которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. В одном варианте осуществления изобретения, одноцепочечные средства для РНКи связываются с эндонуклеазой RISC, Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные миРНК составляют, в одном варианте осуществления изобретения, 15-30 нуклеотидов и являются химически модифицированными. Конструирование и тестирование одноцепочечных миРНК описаны в Патенте США No. 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Любую из последовательностей антисмысловых нуклеотидов, описанную в настоящем описании, можно использовать в качестве одноцепочечной миРНК, как описано в настоящем описании или как химически модифицировано посредством способов, описанных в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

В одном варианте осуществления изобретения, олигонуклеотид (например, РНКи) является конъюгированным с другой молекулой, такой как сахар, такой как производное N-ацетилгалактозамина (GalNAc), такое как



В одном варианте осуществления изобретения, олигонуклеотид (например, РНКи) является конъюгированным с другой молекулой, как показано на следующей схеме:



, где X представляет собой O или S.

В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой цемдисиран. В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой двухцепочечную РНК, содержащую нуклеотидную последовательность антисмысловой цепи:

5'-UAUUAUAAAAUAUCUUGCUUUU-3' (SEQ ID NO: 370);

и/или смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность:

5'-AAGCAAGAUUUUUUAUAAUA-3' (SEQ ID NO: 371).

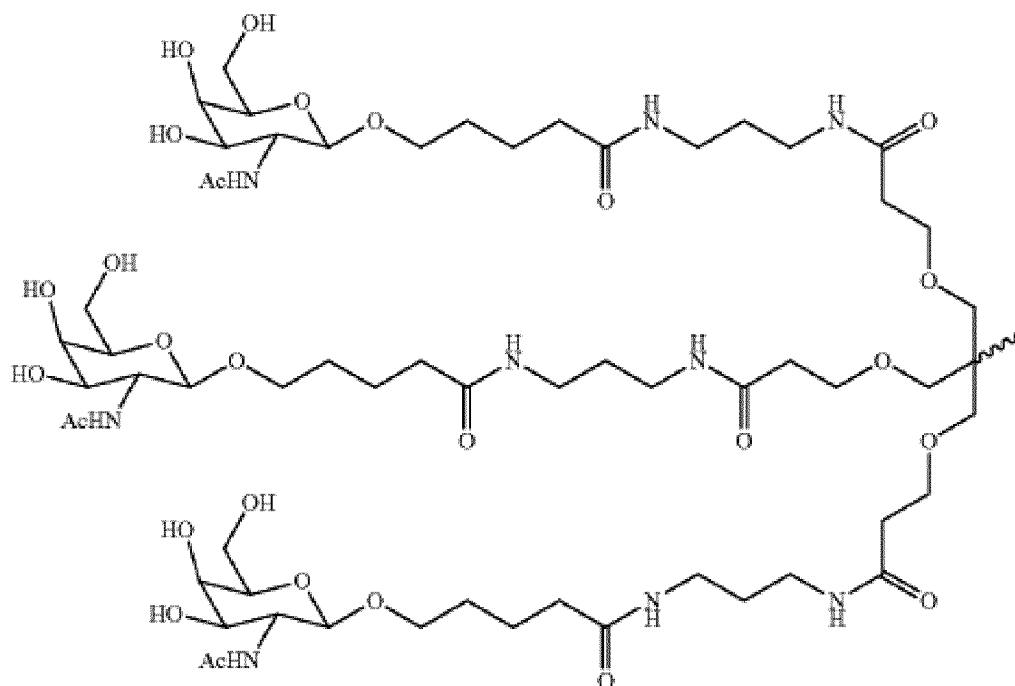
В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента C5, где указанное средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где смысловая цепь содержит:

5'-asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua-3' (SEQ ID NO: 372)

и антисмысловая цепь содержит:

5'-usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuusudTdT-3' (SEQ ID NO: 373),

где a, g, с и u представляют собой 2'-O-метил- (2'-OMe) A, G, C, и U, соответственно; Af, Gf, Cf и Uf представляют собой 2'-фтор- A, G, C и U, соответственно; dT представляет собой нуклеотид дезокситимин; и s представляет собой фосфоротиоатную связь; и, где указанная смысловая цепь является конъюгированной на 3'-конце с лигандом:



См. Патент США No. 9249415.

В одном варианте осуществления изобретения, РНКи находится в фармацевтическом составе, содержащем липидную наночастицу (LNP). LNP представляет собой везикулу, содержащую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как РНКи. LNP описаны, например, в Патентах США No. 6858225, 6815432, 8158601 и 8058069, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

В одном варианте осуществления изобретения, дополнительное лекарственное средство представляет собой ацетаминофен, альбумин (например, в форме инфузии), анкрод, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антибиотик (например, пероральный антибиотик), дополнительное антитело, средство против CD20, ритуксимаб, антикоагулянт, противогрибковое средство, антигипертензивное средство,

противовоспалительное лекарственное средство, антиплазмин-a1, противосудорожное средство, противотромботическое средство, средство против TNF-альфа, противовирусное средство, аргатробан, аспирин, биологическое лекарственное средство, бивалирудин, ингибитор С3, кортикостероид, циклоспорин А, дабигатран, дефибротид, Е-аминокапроновую кислоту, энтеральное питание, эритромицин, эритропоэтин, фибринолитическое средство, фолиевую кислоту, фондапаринукс, гепарин, гормонозаместительную терапию, ибупрофен, идропаринукс, иммуносупрессивное лекарственное средство, инфликсимаб, ингибитор гидроксиметилглутарил-СоА-редуктазы, биологически активную добавку, содержащую железо, лепирудин, уменьшающее уровень липидов средство, сульфат магния, противоменингококковую вакцину (например, серотипов А, С, Y, W и серотип В), метотрексат, нестероидное противовоспалительное средство (NSAID), олигонуклеотид, парацетамол, парентеральное питание, пенициллин, фениндион, лекарственное средство для предохранения от беременности, простациклин, ритуксимаб, ингибитор тромбина, вакцину, винкристин, витамин и/или варфарин.

Термин «в сочетании с» показывает, что компоненты композиции, например, включающие (1) компоненты антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с С5, и фармацевтически приемлемого носителя, вместе с (2) одним или более дополнительными лекарственными средствами, такими как цемдисиран, можно составлять в одну композицию, например, для одновременной доставки, или составлять по отдельности в две или более композиции (например, набор, включающий каждый компонент, например, где дополнительное лекарственное средство находится в отдельном составе). Компоненты, вводимые в сочетании друг с другом, можно вводить субъекту в один и тот же момент времени или в момент времени, отличный от момента времени, когда вводят другой компонент; например, каждое введение можно проводить одновременно (например, вместе в одной композиции или по существу одновременно в ходе одной и той же сессии введения) или не одновременно в один или более интервалов на протяжении данного периода времени. Кроме того, отдельные компоненты, вводимые в сочетании друг с другом, можно вводить субъекту одинаковыми или различными способами.

Дозирование олигонуклеотида С5

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения связанных с С5 нарушений, у субъекта, посредством введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с С5 (например, REGN3918), например, (i) введения одной или более доз приблизительно 30 мг/кг (массы тела (BW)) антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем, необязательно, (ii) введения либо одной или более еженедельных SC доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка; либо одной или более еженедельных SC доз, в соответствии с массой тела, следующим образом: для массы тела (BW) < 10 кг: приблизительно 125 мг; для BW ≥ 10 кг и < 20 кг: приблизительно 200 мг; для BW ≥ 20 кг и < 40 кг: приблизительно 350 мг; для BW ≥ 40 кг и < 60 кг: приблизительно 500 мг; и для BW ≥ 60 кг: приблизительно 800

мг.; где, необязательно, субъекту дополнительно вводят терапевтически эффективное количество олигонуклеотида, который связывается с полинуклеотидом, кодирующим С5, и ингибирует экспрессию С5 (олигонуклеотида С5).

Терапевтически эффективная доза дцРНК, РНКи или другого олигонуклеотида, который связывается с полинуклеотидом, кодирующим С5, и ингибирует экспрессию С5, может, в одном варианте осуществления изобретения, лежать в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 миллиграмм на килограмм массы тела реципиента в сутки, как правило, в диапазоне от приблизительно 1 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки. Например, дцРНК можно вводить при приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг или приблизительно 50 мг/кг на однократную дозу.

В одном варианте осуществления изобретения, дцРНК С5 вводят в дозе от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 15 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2 до

приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 40 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 40 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 45 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 50 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также предназначены, чтобы являться частью этого изобретения. В одном варианте осуществления, дцРНК вводят в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг.

Например, дцРНК или РНКи C5, или другой олигонуклеотид можно вводить например, подкожно или внутривенно, в дозе (или повторяющихся дозах) приблизительно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,225, 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, 0,975, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг/кг. Режим множества доз может включать введение терапевтического количества дцРНК или РНКи С5, или другого олигонуклеотида ежесуточно, например, в течение двух суток, трех суток, четырех суток, пяти суток, шести суток, семи суток или более. Режим повторяющихся доз может включать введение терапевтического количества дцРНК или РНКи С5, или другого олигонуклеотида на регулярной основе, например, каждые вторые сутки, каждые третьи сутки, каждые четвертые сутки, дважды в неделю, один раз в неделю, каждую вторую неделю, или один раз в месяц.

дцРНК или РНКи С5, или другой олигонуклеотид можно вводить например, подкожно или внутривенно, в дозе (или повторяющихся дозах) приблизительно 600 мг.

Фармацевтическую композицию, включающую олигонуклеотид, можно вводить посредством внутривенной инфузии в течение некоторого периода времени, например, в течение периода времени 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, и 21, 22, 23, 24 или приблизительно 25 минут. Введение можно повторять, например, на регулярной основе, например, еженедельно, раз в две недели (т.е., каждые две недели) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или более. После начального режима лечения, лечение можно проводить на менее частой основе. Например, после введения еженедельно или раз в две недели в течение трех месяцев, введение можно повторять один раз в месяц, в течение шести месяцев или года, или более.

ПРИМЕРЫ

Эти примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, а не его ограничения. Композиции и способы, указанные в примерах, формируют часть настоящего изобретения.

Пример 1: Открытое исследование с одной группой для оценки эффективности и безопасности REGN3918 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), которые являются наивными по ингибиторам комплемента или которых недавно не подвергали терапии ингибитором комплемента

Это представляет собой открытое 26-недельное исследование лечения с одной группой у пациентов с подтвержденным диагнозом PNH, и активными признаками и симптомами, либо которые являются наивными по ингибиторам комплемента, либо которых подвергали предшествующей терапии ингибитором комплемента, но не в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге.

В этом исследовании будут две когорты, одна для подтверждения дозы (когорта А) и одна для расширения дозы (когорта В). Подтверждение дозы 30 мг/кг REGN3918 (IV), с последующими 800 мг SC еженедельно проводили в промежуточном анализе. Критерии включения и исключения, и расписание событий являются одинаковыми для когорты А и когорты В. Во время оценки данных из когорты А, регистрацию в исследование можно продолжать. Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу REGN3918, 30 мг/кг внутривенно (IV) на сутки 1, затем дозу не более чем 800 мг подкожно (SC) один раз в неделю (QW;±1 сутки) до недели 26.

Первичной целью исследования является демонстрация уменьшения внутрисосудистого гемолиза посредством REGN3918 на протяжении 26 недель лечения у пациентов с активной PNH, которые являются наивными по терапии ингибиторами комплемента или которых недавно не подвергали терапии ингибитором комплемента. Вторичными целями исследования являются оценка безопасности и переносимости REGN3918; оценка эффекта REGN3918 на параметры внутрисосудистого гемолиза; оценка концентраций общего REGN3918 в сыворотке; оценка встречаемости вызванных лечением антител против лекарственного средства для REGN3918; и оценка эффекта REGN3918 на сообщаемые пациентами исходы (PRO), измеряющие утомляемость и связанное с состоянием здоровья качество жизни.

Длительность исследования

Длительность исследования для пациента составляет приблизительно 27 недель, исключая период скрининга. Исследование состоит из периода скрининга (вплоть до 4 недель), 26-недельного периода лечения, и осмотра при завершении исследования через одну неделю после последнего введения исследуемого лекарственного средства. После завершения 26-недельного периода лечения, пациентов можно регистрировать в отдельное открытое расширенное исследование, что может обеспечивать непрерывное лечение с использованием REGN3918. Пациенты, прекратившие лечение, могут иметь минимум 21-недельный период отслеживания.

Исследуемая популяция

Можно регистрировать приблизительно 30-42 взрослых мужчин и женщин. Исследуемая популяция может состоять из взрослых пациентов мужского и женского пола с подтвержденным диагнозом PNH и активными признаками и симптомами, либо которые являются наивными по ингибиторам комплемента, либо которых подвергали предшествующей терапии ингибитором комплемента, но не в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге.

Критерии включения

Пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы являться подходящим для включения в исследование:

1. Мужчина или женщина, в возрасте ≥ 18 лет или в возрасте юридической дееспособности при скрининге, в зависимости от того, что больше;

2. Диагноз PNH, подтвержденный посредством высокочувствительной проточной цитометрии;
3. PNH-гранулоцитов (обозначенных как полиморфноядерные [PMN]) > 10% при осмотре при скрининге;
4. Активное заболевание, как определено по присутствию 1 или более связанных с PNH признаков или симптомов (например, утомляемости, гемоглинурии, боли в области живота, затруднения дыхания [диспноэ], анемии [гемоглобин <10 г/дл], MAVE (основных неблагоприятных сосудистых событий) в анамнезе [включая тромбоз], дисфагии или эректильной дисфункции) или трансфузии RBC из-за PNH в анамнезе в пределах 3 месяцев от скрининга;
5. Уровень LDH $\geq 2 \times$ ULN (верхнего предела нормы) при осмотре при скрининге;
6. Желание и способность соблюдать расписание клинических осмотров и связанных с исследованием процедур;
7. Предоставление информированного согласия, подписанного исследуемым пациентом; и
8. Способность понимать и заполнять связанные с исследованием опросники.

Критерии исключения

Пациента, который соответствует любому из следующих критериев, исключают из исследования:

1. Предшествующее лечение ингибитором комплемента либо в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге, либо в любое время, когда пациент являлся невосприимчивым к терапии ингибитором комплемента, по мнению исследователя (за исключением пациентов, невосприимчивых к экулизумабу из-за варианта R885H/C C5);
2. Трансплантация костного мозга в анамнезе;
3. Масса тела < 40 килограмм при осмотре при скрининге;
4. Запланированная модификация (начало, прекращение, или изменение дозы/интервала дозирования) следующих фоновых сопутствующих лекарственных средств, по необходимости, в ходе периодов скрининга и лечения: эритропоэтина, иммуносупрессивных лекарственных средств, кортикостероидов, противотромботических средств, антикоагулянтов, биологически активных добавок, содержащих железо, и фолиевой кислоты;
5. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) в периферической крови <500/мкл [$<1,0 \times 10^9$ /л] или количество тромбоцитов в периферической крови <50000/мкл;
6. Отсутствие документированной противоменингококковой вакцинации в пределах 3 лет до скрининга и нежелание пациента подвергаться вакцинации во время исследования;
7. Документированный анамнез системного грибкового заболевания или неразрешенного туберкулеза, или доказательство активной или латентной туберкулезной инфекции (LTBI) во время периода скрининга. Оценка активного TB и LTBI должна соответствовать местной практике или руководству, включая те, которые относятся к

оценке риска и использованию кожного теста туберкулина или анализа высвобождения Т-клетками интерферона-гамма;

8. Любое противопоказание для подвергания вакцинации против *Neisseria meningitidis* и профилактической терапии антибиотиком, как рекомендовано в исследовании;

9. Любая активная, персистирующая инфекция в пределах 2 недель от скрининга или во время периода скрининга;

10. Недавняя инфекция, требующая постоянного системного лечения антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми средствами в пределах 2 недель от скрининга или во время периода скрининга;

11. Иммунизация с использованием живой ослабленной вакцины за 1 месяц до введения REGN3918;

12. Известная наследственная недостаточность комплемента;

13. Документированный анамнез активных, постоянных системных аутоиммунных заболеваний;

14. Документированный анамнез цирроза печени, или пациенты с заболеванием печени, не связанным с PNH, с ALT или AST более чем $3 \times \text{ULN}$ при осмотре при скрининге;

15. Пациенты с оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73м² (в соответствии с формулой Сотрудничества в области эпидемиологии для хронических заболеваний почек 2009) при осмотре при скрининге;

16. Недавние нестабильные медицинские состояния, исключая PNH и связанные с PNH осложнения, в пределах последних 3 месяцев до осмотра при скрининге (например, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность с классом $\geq \text{III}$ согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, серьезная неконтролируемая сердечная аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, активное желудочно-кишечное кровотечение);

17. Ожидаемая необходимость обширного хирургического вмешательства во время исследования;

18. Сопутствующая хроническая анемия, не связанная с PNH;

19. Злокачественная опухоль в анамнезе в пределах последних 5 лет, за исключением подвергнутых адекватному лечению базальноклеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ*;

20. Участие в другом интервенционном клиническом исследовании или использование любой экспериментальной терапии в пределах 30 суток до осмотра при скрининге или в пределах 5 периодов времени полужизни того исследовательского продукта, в зависимости от того, что больше, за исключением ингибиторов комплемента;

21. Известная чувствительность к доксицилину или к любому из компонентов состава REGN3918 и продукта лекарственного средства;

22. Значительная многократная и/или тяжелая аллергия (включая аллергию на латексные перчатки) в анамнезе или наличие анафилактической реакции или значительной

непереносимости по отношению к рецептурным или нерце́птурным лекарственным средствам;

23. Любая клинически значимая аномалия, идентифицированная на время скрининга, которая, по мнению исследователя или любого соисследователя, может препятствовать безопасному завершению исследования или затруднять оценку конечных точек, например, основные системные заболевания, или пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни;

24. По мнению исследователя или любого соисследователя, непригодность для этого исследования по любой причине, например:

- Кажется неспособным соответствовать конкретным требованиям протокола, таким как осмотры по расписанию

- Кажется неспособным переносить долгосрочные инъекции, по мнению пациента, исследователя, соисследователя, фармацевта, координатора исследования, другого участвующего в исследовании персонала или родственников пациента, непосредственно вовлеченных в проведение протокола, и т.д.

- Присутствие любых других условий (например, географических, социальных и т.д.), фактических или предполагаемых, которые, по мнению исследователя, могут сдерживать или ограничивать участие пациента в течение длительности исследования;

25. Женщины, беременные, кормящие грудью или имеющие положительный результат теста на беременность при осмотре при скрининге или на сутки 1;

26. Пациенты, направленные в психиатрическую больницу согласно предписанию, выданному либо судебными, либо административными органами;

27. Беременные или кормящие грудью женщины;

28. Женщины с репродуктивным потенциалом*, не желающие осуществлять высокоэффективный способ контрацепции до начальной дозы/начала первого сеанса лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 21 недель после последней дозы. Высокоэффективные способы контрацепции включают:

a. стабильное использование комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (пероральной, интравагинальной, чрескожной) или гормональной контрацепции только с прогестогеном (пероральной, инъекционной, имплантируемой), ассоциированной с подавлением овуляции, начатой за 2 или более менструальных цикла до скрининга

b. внутриматочное устройство (IUD); внутриматочную систему высвобождения гормонов (IUS)

c. двустороннее лигирование маточных труб

d. вазэктомия партнера

e. и/или сексуальное воздержание^{† ‡};

* Постменопаузальные женщины должны являться аменорейными в течение по меньшей мере 12 месяцев, чтобы их не считали имеющими репродуктивный потенциал.

Тестирование на беременность и контрацепция не являются необходимыми для женщин с документированной гистерэктомией или лигированием маточных труб.

† Сексуальное воздержание считают высокоэффективным способом, только при его определении как воздержания от гетеросексуальных половых актов на протяжении всего периода риска, ассоциированного с лечением с использованием исследуемого лекарственного средства. Надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в отношении длительности клинического исследования, и предпочтительного и обычного образа жизни субъекта.

‡ Периодическое воздержание (календарный, симптотемпературный, постовуляционный способы), прерванный половой акт (прерванный коитус), только спермициды и способ лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми способами контрацепции. Женский презерватив и мужской презерватив не следует использовать совместно;

или

29. Известная хроническая инфекция гепатитом В или С, определенная как тестирование в анамнезе, показывающее текущий положительный статус по поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), антигену е вируса гепатита В (HBeAg), ДНК вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С (HCV РНК).

Конечные точки

Совместные первичные конечные точки представляют собой:

- Долю пациентов, достигших адекватного контроля внутрисосудистого гемолиза, определенного как $LDH \leq 1,5 \times ULN$ в каждой временной точке по расписанию между неделями 4 и неделями 26, включительно; и

- Долю пациентов, достигших исключения трансфузий, определенного как отсутствие трансфузий RBC после начальной точки по протоколу до недели 26.

Вторичные конечные точки представляют собой:

- Частоту резкого гемолиза до недели 26, определенного как измерение $LDH \geq 2 \times ULN$, сопровождающееся ассоциированными признаками или симптомами, в любое время после начального достижения контроля заболевания (т.е., $LDH \leq 1,5 \times ULN$);

- Долю пациентов, достигших нормализации внутрисосудистого гемолиза, определенной как $LDH \leq 1,0 \times ULN$ в каждой временной точке по расписанию между неделями 4 и неделями 26, включительно;

- Время до первого возникновения $LDH \leq 1,5 \times ULN$;

- Процент суток с $LDH \leq 1,5 \times ULN$ между неделями 4 и неделями 26, включительно;

- Изменение и процент изменения уровней LDH, начиная с исходного до недели 26;

- Частоту и количество единиц для трансфузии RBC до недели 26;

- Изменение уровней гемоглобина RBC, начиная с исходного до недели 26;

- Изменение уровней свободного гемоглобина, начиная с исходного до недели 26;

- Изменение и процент изменения CH50, начиная с исходного до недели 26;

- Изменение сообщаемых пациентами исходов (FACIT-утомляемость, по опросникам Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей [EORTC]-QLQ-30, и EQ-5D-3L), начиная с исходного до недели 26;
- Встречаемость и тяжесть вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE) и других переменных безопасности в течение 26 недель;
- Концентрации общего REGN3918 в сыворотке, оцененные на протяжении исследования; и
- Встречаемость вызванных лечением антител против лекарственного средства для REGN3918 у пациентов с течением времени

Показатели эффективности/Способы

Лактатдегидрогеназа (LDH) в сыворотке. Образцы для тестирования LDH можно собирать при осмотрах. Уровни в сыворотке LDH можно измерять в центральной лаборатории. На сутки, когда проводят биохимический анализ крови, тогда LDH можно включать в панель, которую также можно анализировать в центральной лаборатории. Для пациентов, осуществляющих самостоятельное введение, образцы может отбирать в домашних условиях приходящая медсестра по расписанию осмотров вне клиники.

Обновление регистрации трансфузий. Пациентов можно просить предоставлять обновленную информацию, применительно к трансфузиям в анамнезе, проведенным в течение 1 года до времени скрининга. Во время исследования, частоту и количество единиц для трансфузии RBC можно регистрировать в карточке участника клинического исследования (CRF). При трансфузиях RBC во время исследования необходимо следовать алгоритму, описанному в настоящем описании. Частоту и количество единиц для трансфузии RBC можно регистрировать в CRF. Можно получать уровни гемоглобина до и после трансфузии (включая локальные значения).

Общая гемолитическая активность компонента. Образцы для тестирования CH50 можно собирать при осмотрах. Уровни в сыворотке CH50 можно измерять в центральной лаборатории. Для пациентов, осуществляющих самостоятельное введение, образцы может отбирать в домашних условиях приходящая медсестра по расписанию осмотров вне клиники.

Гемоглобин эритроцитов. Тестирование гемоглобина эритроцитов можно проводить в гематологической панели безопасности, собранной при осмотрах, и можно проводить в центральной лаборатории.

Свободный гемоглобин. Тестирование свободного гемоглобина можно проводить в гематологической панели безопасности, собранной при осмотрах, и можно проводить в центральной лаборатории.

Оценки клинического исхода. COA являются сообщаемыми пациентами самостоятельно. Оценки клинического исхода (COA) могут включать функциональную оценку терапии хронического заболевания - утомляемости (FACIT-утомляемости) и 2 опросника связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQoL) (шкалу основного

опросника-30 качества жизни EORTC [QLQ C30] и EQ 5D 3L), и общее впечатление о тяжести заболевания пациента (PGIS)/общее впечатление об изменении пациента (PGIC).

FACIT-утомляемость представляет собой сообщенный пациентом показатель PRO из 13 пунктов, оценивающий уровень утомляемости индивидуумов в ходе их обычной повседневной деятельности на протяжении прошлой недели. Этот опросник является частью системы измерения FACIT, компиляцию вопросов, измеряющих связанную с состоянием здоровья QoL у пациентов с злокачественной опухолью и другими хроническими заболеваниями. FACIT-утомляемость оценивает уровень утомляемости с использованием шкалы Ликерта из 4 пунктов, лежащих в диапазоне от 0 (совсем не) до 4 (очень сильно). Баллы лежат в диапазоне от 0 до 52, где более высокие баллы указывают на большую утомляемость. Хотя FACIT-утомляемость исходно разработана для оценки утомляемости у пациентов с злокачественной опухолью, ее использовали в исследованиях, оценивающих эффективность экулизумаба. Для FACIT-утомляемости показана обоснованность содержания среди пациентов с PNH. (Brodsky et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111(4):1840-7; Hillmen et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1233-43.). Для FACIT-утомляемости показана обоснованность содержания среди пациентов с PNH (Weitz et al., Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013; 43(3):298-307).

EORTC QLQ C30 представляет собой имеющий 30 пунктов, общий опросник, общепотребительный для оценки HRQoL у пациентов с злокачественной опухолью (Stead et al., Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Br J Haematol* 1999; 104(3):605-11; Cocks et al., An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007; 43(11):1670-8). EORTC QLQ C30 оценивает HRQoL среди множества доменов, включая общее состояние здоровья, общее качество жизни, функционирование (физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование), шкалы симптомов (утомляемость, тошнота и рвота, боль, потеря аппетита), и отдельные пункты (диспноэ, бессонница, констипация, диарея, сон, финансовые затруднения). Хотя EORTC QLQ 30 исходно разработан для оценки HRQoL у пациентов с злокачественной опухолью, его использовали в исследованиях, оценивающих эффективность экулизумаба. Для EORTC QLQ также показана обоснованность содержания среди пациентов с PNH (Brodsky et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111(4):1840-7; Hillmen et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1233-43). Для EORTC QLQ также показана обоснованность содержания среди пациентов с PNH (Weitz et al., Cross-sectional validation study of patient-

reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J 2013; 43(3):298-307.).

EQ 5D 3L представляет собой самостоятельно оцениваемый, общий стандартизованный показатель состояния здоровья, состоящий из 6 вопросов. Описательная система EQ 5D 3L оценивает 5 измерений здоровья: подвижность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Каждое измерение оценивают по 3-уровневой шкале: нет проблем, некоторые проблемы и чрезвычайные проблемы. Компонент визуально-аналоговой шкалы EQ представляет собой вертикальную, визуально-аналоговую шкалу, используемую пациентами для оценки их здоровья.

Общее впечатление о тяжести заболевания пациента/Общее впечатление об изменении пациента. Общее впечатление о тяжести заболевания пациента состоит из 3 самостоятельно заполняемых опросников PRO, оценивающих восприятие пациентами общей тяжести симптомов их заболевания и/или конкретного симптома их заболевания. При осмотрах в исследовании, пациентов можно просить оценивать тяжесть их симптомов PNH по шкале Ликерта из 6 пунктов, лежащих в диапазоне от «я не испытываю симптомы PNH» до «очень тяжелые»; влияние, которое симптомы PNH оказывают на их способность осуществлять обычную повседневную деятельность, по шкале Ликерта из 5 пунктов, лежащих в диапазоне от «совсем не влияют» до «чрезвычайно влияют»; и их общую утомляемость по шкале Ликерта из 5 пунктов, лежащих в диапазоне от «не утомляемый» до «чрезвычайно утомляемый».

Общее впечатление об изменении пациента состоит из 3 самостоятельно заполняемых опросников PRO, оценивающих восприятие пациентами изменения общей тяжести симптомов их заболевания и/или конкретного симптома их заболевания, по сравнению с началом исследования. В ключевые временные точки во время исследования, пациентов можно просить оценивать изменение симптомов PNH, их способности осуществлять обычную повседневную деятельность и общей утомляемости, по сравнению с началом исследования, по шкале Ликерта из 7 пунктов, лежащих в диапазоне от «намного лучше» до «без изменений», до «намного хуже».

Опросники PGIS и PGIC разработаны для этого исследования и позволяют интерпретацию обнаружений PRO и исследование определения отвечающего на лечение. Ответы на пункты PGIS и PGIC служат в качестве «опорных критериев», чтобы способствовать интерпретации среднего изменения специфических для заболевания показателей PRO с течением времени и для оценки определений отвечающего на лечение. Этот эмпирический способ на основе опорных критериев представляет собой первичный рекомендованный FDA способ определения отвечающего на лечение и анализа результатов PRO на основе отвечающего на лечение.

Дизайн исследования

Это открытое, с одной группой, 26-недельное исследование лечения у пациентов с подтвержденным диагнозом PNH и активными признаками и симптомами, либо которые

являются наивными по ингибиторам комплемента, либо которых подвергали предшествующему лечению ингибитором комплемента, но не в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге.

В этом исследовании будут две когорты, одна для подтверждения дозы (когорта А) и одна для расширения дозы (когорта В). Подтверждения дозы можно проводить при промежуточном анализе. Критерии включения и исключения, и расписание событий являются одинаковыми для когорты А и когорты В. Во время оценки данных из когорты А, регистрацию в исследование можно продолжать, где зарегистрированных пациентов приписывают впоследствии, следующим образом: если принято решение расширения когорты А, их приписывают к когорте А. если принято решение перехода к когорте В, их приписывают к когорте В.

Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу REGN3918 30 мг/кг внутривенно (IV) на сутки 1, затем дозу не более чем 800 мг подкожно (SC) один раз в неделю (QW; ±1 сутки) до недели 26.

Дозирование

Первоначально выбрана однократная нагрузочная доза REGN3918 30 мг/кг IV на сутки 1, затем 800 мг SC один раз в неделю (QW). Минимальная концентрация 100 мг/л REGN3918 является необходимой для максимальной супрессии активности C5. Нагрузочная доза 30 мг/кг IV может помочь быстро достигать минимальной концентрации в состоянии равновесия, необходимой для длительного максимального CН50 ингибирования.

Фармакокинетика (PK)

Переменная PK представляет собой концентрацию общего REGN3918 в каждой временной точке. Временные точки отбора образцов указаны в таблице 1-1.

Антитело против лекарственного средства (ADA)

Переменные для антитела против лекарственного средства (ADA) представляют собой статус ADA, титр и временную точку/осмотр. Образцы в этом исследовании можно собирать при клинических осмотрах, указанных в таблице 1-1. Образцы крови для оценки ADA в сыворотке можно собирать до введений лекарственного средства.

Исследуемые когорты

В этом исследовании будут две когорты, одна для подтверждения дозы (когорта А) и одна для расширения дозы (когорта В). Подтверждения дозы можно проводить при промежуточном анализе. Критерии включения и исключения, и расписание событий являются одинаковыми для когорты А и когорты В. Во время оценки данных из когорты А, регистрацию в исследование можно продолжать, где зарегистрированных пациентов приписывают впоследствии, следующим образом: Если принято решение расширения когорты А, их приписывают к когорте А. Если принято решение перехода к когорте В, их приписывают к когорте В. Технологическая схема исследования, изображающая лечение каждой когорты, указана на фигуре 1.

На время решения, другие значимые доступные данные можно рассматривать как часть способа принятия решения, включая клинические данные, REGN3918 PK (по доступности), CH50, общий C5, уровень LDH, достигнутый у не достигших $\leq 1,5$ x ULN, и безопасность.

Решение о переходе от когорты А к когорте В будет принимать спонсор во взаимодействии с руководителем всего клинического исследования на основании достижения уменьшения уровня LDH до $\leq 1,5$ x ULN и безопасности на неделе 8, следующим образом:

- Если все 6 из 6 пациентов когорты А достигают LDH $\leq 1,5$ x ULN на неделе 8, и режим дозирования считают хорошо переносимым, тогда либо режим дозирования можно подтверждать, и исследование может переходить к когорте В, либо режим дозирования можно изменять, с тестированием более низкой дозы и/или более длительного интервала дозирования в расширенной когорте А (вплоть до дополнительных 6 субъектов). Эти проверки могут не считаться существенными, и таким образом, могут не требовать формальной поправки протокола.

- Если один или более пациентов не могут достичь LDH $\leq 1,5$ x ULN на неделе 8, тогда после учета всех данных (включая клинические данные и данные безопасности, REGN3918 PK, CH50, общий C5, исходную LDH и достигнутый уровень LDH), может быть принято решение либо:

- о Подтвердить режим дозирования и перейти к когорте В, либо
- о Продолжать выбранный режим дозирования и расширять когорту А вплоть до максимум 12 пациентов, либо
- о Увеличить дозу и/или уменьшить интервал дозирования и повторно оценивать когорту А. Этот вариант может требовать существенной поправки протокола.

После первого введения REGN3918 в исследовательском центре, последующие введения можно продолжать либо в клиническом центре, либо силами персонала центра или другого медицинского работника на дому у пациента (если возможно), либо посредством самостоятельного введения/введения пациентом или уполномоченным лицом, соответственно.

Введение лекарственного средства

Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу REGN3918 30 мг/кг IV на сутки 1, затем дозу по более чем 800 мг SC QW (± 1 сутки) на протяжении периода лечения. Еженедельная подкожная доза составляет 800 мг SC QW (± 1 сутки) для пациентов начальной когорты А.

Для когорты А, после введения IV нагрузочной дозы REGN3918 в исследовательском центре, последующие SC введения можно продолжать либо в клиническом центре силами персонала центра, либо на дому у пациента силами другого медицинского работника. После недели 8, можно проводить самостоятельное введение/введение пациентом или уполномоченным лицом.

Для когорты В, последующие введения можно продолжать в клиническом центре, на дому у пациента силами другого медицинского работника, или силами пациента/уполномоченного лица.

Локализация и варианты введения для SC способа введения могут зависеть от предпочтения исследователя и пациента (например, живот, бедро или верхняя часть плеча), доступности поставок в клинический центр и приходящего на дом медицинского работника. Клинические осмотры для SC введения могут являться или могут не являться необходимыми.

Если локально позволяют самостоятельное введение/введение пациентом/уполномоченным лицом, тогда достаточное обучение инъекции обеспечивают при включенной в расписание инъекции REGN3918. После обучения, наблюдение за самостоятельным введением/введением пациентом/уполномоченным лицом можно проводить силами персонала клинического центра или приходящего медицинского работника. Когда такое наблюдение считают удовлетворительным, тогда исследуемое лекарственное средство может впоследствии вводить независимо пациент/уполномоченное лицо на протяжении остального исследования.

Кроме того, можно предоставлять дневник пациента до начала самостоятельного введения (т.е., недели 8 для когорты А и недели 4 для когорты В). Дневник следует заполнять после каждого введения исследуемого лекарственного средства. Набор исследуемого лекарственного средства можно распространять при осмотре в клиническом центре, с использованием поставщика услуг, осуществляющего прямую поставку пациенту (DTP), или транспортировать силами медицинского работника, по необходимости.

Трансфузии эритроцитов (RBC)

Трансфузии RBC во время исследования следует продолжать в соответствии со следующими predetermined критериями, которые могут запускать трансфузию; однако, решение о фактическом количестве единиц, подлежащем трансфузии, принимает исследователь:

- Проводить трансфузию(трансфузии) RBC, если уровень гемоглобина после исходного составляет <9 г/дл с симптомами, возникающими в результате анемии; или
- Проводить трансфузию(трансфузии) RBC, если уровень гемоглобина после исходного составляет <7 г/дл.

Предварительное лечение

Для зарегистрированных пациентов необходимо доказательство менингококковой иммунизации или проведение вакцинации во время периода скрининга, и пероральные антибиотики рекомендованы в ходе периода лечения, в соответствии с местной практикой.

Модификация дозы и правила прекращения исследуемого лечения

Модификация дозы для индивидуального пациента не разрешена. Пациентов, для которых приостановлено на неопределенный срок введение исследуемого лекарственного средства, и которые не исключены из исследования, можно просить возвращаться в клинику для всех оставшихся в исследовании осмотров. Пациентов, для которых

приостановлено на неопределенный срок введение исследуемого лекарственного средства, и которые предпочитают исключение из исследования, можно просить полностью завершать оценки в исследовании.

Дозирование исследуемого лекарственного средства можно окончательно прекращать в случае:

Доказательства беременности;

Серьезных или тяжелых аллергических реакций, считаемых связанными с исследуемым лекарственным средством;

Поражения печени, как доказано по одному или более из следующих критериев:

Уровень аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартатаминотрансферазы (AST) > 8 x ULN; или

ALT или AST > 5 x ULN в течение более чем 2 недель; или

ALT или AST > 3 x ULN и общий билирубин > 2 x ULN (или международный коэффициент нормализации (INR) $> 1,5$), и невозможность обнаружения других причин для объяснения комбинации увеличенного уровня AST/ALT и общего билирубина, таких как вирусный гепатит А, В или С; предсуществующее или острое заболевание печени; или другое лекарственное средство, способное вызвать наблюдаемое повреждение;

Отзыва согласия пациентом;

Несоблюдения пациентом (например, несоблюдения требуемых по протоколу осмотров, оценок и/или инструкций дозирования); или

Врачебного мнения исследователя, что это наиболее соответствует интересам пациента.

Временное приостановление введения может быть предусмотрено исследователем из-за подозреваемых АЕ. Исследователь может повторно начать лечение с использованием исследуемого лекарственного средства с тщательным и подходящим клиническим и/или лабораторным мониторингом, после того, как исследователь заключает, что, в соответствии с его/ее наиболее обоснованным врачебным мнением, ответственность исследуемого лекарственного средства за возникновение рассматриваемого события являлась маловероятной.

Острые реакции

Пациентов следует наблюдать в течение 30 минут после IV инфузии. Оборудование и лекарственные средства для интенсивной терапии для лечения реакций на инфузию должны являться доступными для немедленного использования. Все реакции на инфузии должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы.

Инфузию следует прерывать, если наблюдают любое из следующих АЕ: кашель, дрожь/озноб, сыпь, прурит (зуд), крапивница (аллергическая сыпь, волдыри, прыщи), диарез (потоотделение), гипотензия, диспноэ (затруднение дыхания), рвота, покраснение. Реакцию(реакцию) следует лечить симптоматически, и инфузию можно начинать повторно при 50% от исходной скорости. Если исследователи ощущают наличие медицинской необходимости в лечении или прекращении инфузии, отличной от описанных

выше, они должны использовать врачебное мнение для обеспечения соответствующего ответа, в соответствии с типичной клинической практикой.

Инфузию следует останавливать и НЕ начинать повторно, если возникает любое из следующих АЕ: анафилаксия*, ларингеальный/фарингеальный отек, тяжелый бронхоспазм, боль в груди, судороги, тяжелая гипотензия, другие неврологические симптомы (спутанность сознания, потеря сознания, парестезия, паралич и т.д.); или любой другой симптом или признак, который, по мнению исследователя, служит основанием для прекращения IV инфузии

*Считают анафилаксией, если наблюдают следующее (Sampson *et al.*, Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2):391-7): острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, ткани слизистых оболочек, или и того, и другого (например, генерализованная аллергическая сыпь, прурит или приливы, набухание губ-языка-язычка) и по меньшей мере одно из следующего: дыхательная недостаточность (например, диспноэ, бронхоспазм со свистящим дыханием, свистящее дыхание, уменьшенная максимальная скорость выдоха, гипоксемия); или уменьшенное кровяное давление или ассоциированные симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание).

Пациентов следует наблюдать в течение 30 минут после первой SC инъекции. Оборудование и лекарственные средства для интенсивной терапии для лечения системных реакций должны являться доступными для немедленного использования на месте. Все реакции на инъекции должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы.

Острые системные реакции после инъекции исследуемого лекарственного средства (SC) необходимо лечить с использованием врачебного мнения для определения соответствующего ответа, в соответствии с типичной клинической практикой. Местные реакции в участке инъекции должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы.

Сопутствующие лекарственные средства

Любое лекарственное средство, вводимое от времени информированного согласия до окончания последнего осмотра в исследовании, можно рассматривать как сопутствующее лекарственное средство. Это включает лекарственные средства, введение которых начато до исследования и является постоянным во время исследования.

Следующие лекарственные средства запрещены, за исключением перечисленных ниже:

- В пределах 24 часов до каждого клинического осмотра, когда отбирают кровь, пациенты не должны употреблять никакого алкоголя;
- Начиная на сутки 1 и продолжая на протяжении исследования, в то время как пациенту продолжают вводить REGN3918, пациента не следует подвергать никакой другой терапии ингибитором комплемента.

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Включение/исключение | X | X | | | | | | | | | | | |
| Медицинский анамнез | X | X | | | | | | | | | | | |
| Демографические данные | X | | | | | | | | | | | | |
| Предшествующие сопутствующие лекарственные средства | X | | | | | | | | | | | | |
| Ретроспективные лабораторные параметры гемолиза | X | | | | | | | | | | | | |
| Вакцинация против <i>Neisseria Meningitidis</i> в анамнезе | X | | | | | | | | | | | | |
| Анамнез и оценка ТВ | X | | | | | | | | | | | | |
| Анамнез тестирования гепатита В и С | X | | | | | | | | | | | | |
| Оценка риска для <i>Neisseria gonorrhoea</i> | X | | | | | | | | | | | | |
| Рост | X | | | | | | | | | | | | |
| Регистрация | | X | | | | | | | | | | | |
| ЛЕЧЕНИЕ | | | | | | | | | | | | | |
| IV введение R3918 | | X | | | | | | | | | | | |
| SC введение R3918 | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Пероральные антибиотики | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Противоменингококковая вакцина | X | X | | | | | | | | | | | |
| Контакт с IVRS/IWRS | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Дневник пациента | | | | | | | | X | X | X | | X | |
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ЦЕНТРАЛЬНАЯ) | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LDH в сыворотке | X | X | X | X | X | X | X | | X | | X | X | X |
| Данные трансфузии | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Гемолитический анализ комплемента (CH50 сыворотки) | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | X |
| FACIT-утомляемость | | X | | | X | | X | | | | | | X |
| EORTC QLQ 30 | | X | | | X | | X | | | | | | X |
| EQ 5D 3L | | X | | | | | X | | | | | | X |
| PGIS | | X | | | X | | X | | | | | | X |
| PGIC | | | | | X | | X | | | | | | X |
| | БЕЗОПАСНОСТЬ | | | | | | | | | | | | |
| Жизненно важные функции | X | X | X | X | X | X | X | | X | | | | X |
| Физическое обследование | X | X | X | X | | | X | | | | | | X |
| Масса тела | X | X | | | | | X | | | | | | X |
| Электрокардиограмма | X | | | | | | | | | | | | X |
| Неблагоприятные события | < x > Если подозревают резкий гемолиз, образцы крови можно собирать для LDH и других оценок. Кровь можно также собирать в случае гиперчувствительности к лекарственному средству | | | | | | | | | | | | |
| Сопутствующие лекарственные средства и терапия | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Памятка безопасности пациента | | X | | | | | | | | | | | |
| ЛАБОРАТОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ: (ЦЕНТРАЛЬНОЕ) | | | | | | | | | | | | | |
| Гематология (включает RBC и свободный гемоглобин) | X | X | | | X | | X | | | | | | X |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|---|
| Биохимический анализ крови (включает лактатдегидрогеназу в сыворотке) | X | X | | | X | | X | | | | | | X |
| Тест на беременность | X | X | | | X | | X | | | | | | X |
| Исследование мочи | X | X | | | X | | X | | | | | | X |
| C-реактивный белок | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | X |
| Прямой антиглобулиновый тест | X | X | | | | | X | | | | | | X |
| ОБРАЗЦЫ ДЛЯ РК И ADA | | | | | | | | | | | | | |
| Образец для РК (сутки 1, образец до дозирования и в конце IV инфузии. До дозирования при всех других осмотрах.) | | | X | X | X | | X | | | | | | X |
| Образец для ADA (до | | X | | | | | X | | | | | | X |
| ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ PD/БИОМАРКЕРЫ | | | | | | | | | | | | | |
| Гаптоглобин | X | X | | | | | X | | | | | | X |
| Количество ретикулоцитов | X | X | | | | | X | | | | | | X |
| Гемолитический анализ комплемента (АН50 сыворотки) (сутки 1, образец до дозирования и в конце IV инфузии. До дозирования при всех других осмотрах.) | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | X |
| Общие уровни компонентов комплемента | X | X | | | | | X | | | | | | X |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|--------------|--|--|--|--|----------------|--|--|--|--|--|---|
| TSQM | | | | | | | X (W4, W16) | | | | | | X |
| Носимое устройство | | < W0 - W12 > | | | | | | | | | | | |

EORTC: Европейская организация по исследованиям и лечению злокачественных опухолей

QLQ C30: Шкала основного опросника-30 качества жизни

PGIS: Общее впечатление о тяжести заболевания пациента

PGIC: Общее впечатление об изменении пациента

EQ 5D 3L: 3-уровневый опросник EuroquoL EQ-5D

Результаты

Дозу (REGN3918, 30 мг/кг внутривенно (IV) на сутки 1, затем 800 мг подкожно (SC) один раз в неделю (QW; \pm 1 сутки)) подтверждали на основании только первых 6 субъектов до недели 8. Исследование является открытым, и таким образом, LDH будут продолжать мониторировать у всех субъектов, поскольку это является маркером для понимания того, испытывают ли пациенты резкий гемолиз.

Все 6 пациенты достигали $LDH \leq 1,5 \times ULN$ к суткам 15 и оставались такими до суток 57 (фигура 5, фигура 6 и фигура 7). Медианные уровни LDH и уровни LDH у индивидуальных субъектов (в нормальной шкале и в полулогарифмической шкале) после суток 57 указаны на фигуре 17, фигуре 18, фигуре 19, фигуре 20, фигуре 21, фигуре 22, фигуре 23 и фигуре 24. Фигура 21, фигура 22, фигура 23 и фигура 24 отражают значения LDH для 9 пациентов. Все 6 пациентов являлись нормализованными на и после суток 29, за исключением того, что один пациент имел $LDH=1,01$ на сутки 43 от 0,89 на сутки 29, затем вернулся обратно к 0,88 на сутки 57; и один пациент имел $LDH=1,19$ на сутки 43 от 0,90 на сутки 29, и затем вернулся обратно к 0,91 на сутки 57 (фигура 8 и фигура 9). См. также таблицу 1-2.

Таблица 1-2. Обобщение для LDH по суткам осмотра

| Сутки исследования | 1 | 3 | 8 | 15 | 22 | 29 | 43 | 57 |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| LDH (ULN), среднее (SE) | 5,48 (1,11) | 3,25 (0,84) | 1,70 (0,10) | 0,95 (0,05) | 0,85 (0,08) | 0,73 (0,05) | 0,87 (0,09) | 0,74 (0,05) |
| LDH (ULN), диапазон | 2,67- 10,18 | 2,03- 7,36 | 1,48- 2,09 | 0,80 - 1,16 | 0,64 - 1,14 | 0,60- 0,90 | 0,62 - 1,19 | 0,62 - 0,91 |

| | | | | | | | | |
|--|-----------|--------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Пациенты с LDH≤1,5 x ULN, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 6 (100%)) | 6 (100%)) | 6 (100%)) | 6 (100%)) | 6 (100%)) |
| Пациенты с LDH≤1,0 x ULN, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (67%) | 5 (83%) | 6 (100%)) | 4 (67%) | 6 (100%)) |

Азиатская пациентка в возрасте 51 года с прошлой PNH, апластической анемией и предшествующей трансфузией 2 единиц RBC в анамнезе за последний один год отобрана при скрининге для исследования. Пациентка имела трансфузию 2 единиц RBC на сутки 50 исследования из-за АЕ симптоматической анемии, которая началась на сутки 50 и восстановилась на сутки 56. НВ (гемоглобин) до трансфузии составлял 7,8 г/дл. Последний доступный НВ после трансфузии составляет 11,8 г/дл на сутки 57. Эту трансфузию считали трансфузией по протоколу.

Не присутствовало наблюдаемых SAE (серьезных неблагоприятных событий), AESI (представляющих особенный интерес неблагоприятных событий), или реакций на инфузии. См. таблицу 1-3.

Таблица 1-3. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий

| Предпочтительное обозначение класса системы органов MeDRA | REGN 3918 (N=6) |
|---|-----------------|
| Количество TEAE | 9 |
| Количество субъектов с по меньшей мере одним TEAE | 4 (66,7%) |
| Нарушения нервной системы | 2 (33,3%) |
| Головная боль | 2 (33,3%) |
| Нарушения крови и лимфатической системы | 1 (16,7%) |
| Анемия | 1 (16,7%) |
| Офтальмологические нарушения | 1 (16,7%) |
| Конъюнктивальные отложения | 1 (16,7%) |
| Нарушения желудочно-кишечного тракта | 1 (16,7%) |
| Тошнота | 1 (16,7%) |

| | |
|--|-----------|
| Общие нарушения и нарушения в участке введения | 1 (16,7%) |
| Реакции в участке инъекции | 1 (16,7%) |
| Инфекции и заражения | 1 (16,7%) |
| Назофарингит | 1 (16,7%) |
| Повреждения, отравления и осложнения процедур | 1 (16,7%) |
| Перелом стопы | 1 (16,7%) |
| Повреждения кожи и подкожной ткани | 1 (16,7%) |
| Прурит | 1 (16,7%) |

Концентрацию в сыворотке REGN3918 также оценивали у субъектов. См. фигуру 9 и фигуру 10. Концентрации в сыворотке для индивидуальных субъектов и медианные концентрации в сыворотке REGN3918 с течением времени показаны в нормальной шкале, так же как в полулогарифмической шкале (фигуры 9A, 9B, 10A и 10B). Эти данные также разбиты по полу (фигуры 9C, 9D, 10C и 10D).

Наблюдали, что уровень общего C5 у субъектов, подвергнутых введению REGN3918, увеличивался с течением времени. См. фигуру 11, фигуру 12, фигуру 13, фигуру 14 и фигуру 15. Концентрация в сыворотке для индивидуальных субъектов и медианная концентрация общего C5 с течением времени показана на фигуре 11 (A-B). Эти данные также разбиты по полу (фигура 12 (A-B)). Медианная кратность превышения исходного общего C5 с течением времени и увеличения у индивидуальных субъектов указаны на фигуре 13 (A-B). Эти данные также разбиты по полу (фигура 14 (A-B)).

Наблюдали сходные РК/соотношение общего C5 в состоянии равновесия среди всех 6 пациентов. Медиана соотношения составляла 4,02. фигура 16 (A-F).

Данные, указанные в настоящем примере, предоставляют доказательство, что REGN3918 имеет свойства, которые превосходят свойства ALXN1210 и экулизумаба. Несмотря на то, что данные в настоящем описании получены только от 6 пациентов, у 100% (6 из 6) пациентов нормализовались LDH уровни в сыворотке. В исследованиях, указанных на фигуре 25, только приблизительно половина пациентов, подвергаемых лечению ALXN1210 или экулизумабом, достигали нормализации LDH.

Пример 2: Рандомизированное, двойное слепое исследование фазы 1 фармакокинетики и фармакодинамики REGN3918, человеческого антитела против фактора комплемента C5, у здоровых добровольцев, с контролем плацебо

REGN3918 (позелимаб), представляет собой полностью человеческое моноклональное иммуноглобулиновое антитело, нацеленное против терминального белка C5 комплемента, которое ингибирует терминальную активацию комплемента посредством блокирования расщепления C5, таким образом, блокирования формирования

мембраноатакующего комплекса (MAC; C5b-9). REGN3918 связывается с высокой аффинностью с C5 дикого типа и с вариантом (R885H/C) C5 человека. REGN3918 являлся хорошо переносимым в токсикологических исследованиях на обезьянах с дозированием вплоть до 26 недель при вплоть до 100 мг/кг/нед. Это обнаружение поддерживало проведение этого впервые проводимого с участием людей (FIH) исследования REGN3918 у здоровых добровольцев.

Первичной целью этого исследования являлась оценка безопасности и переносимости REGN3918, вводимого здоровым добровольцам, с использованием однократных нарастающих как IV, так и SC доз, и режима множественного дозирования, состоящего из IV нагрузочной дозы плюс множественные еженедельные SC дозы. Вторичными целями этого исследования являлись оценки фармакокинетического и фармакодинамического профиля of REGN3918.

Всего 57 субъектов рандомизировали (56 подвергали исследуемому лечению) в 4 когорты последовательных нарастающих IV доз плюс 2 когорты последовательных нарастающих SC доз, затем в 1 когорту множественных доз (состоящих из IV нагрузочной дозы и еженедельных SC доз). Каждая когорта состояла из 8 субъектов, рандомизированных для введения REGN3918 или плацебо (6 активное вещество: 2 плацебо). REGN3918 вводили следующим образом:

- Когорта 1: 1 мг/кг IV, однократная доза
- Когорта 2a: 3 мг/кг IV, однократная доза
- Когорта 2b: 300 мг SC, однократная доза
- Когорта 3a: 10 мг/кг IV, однократная доза
- Когорта 3b: 600 мг SC, однократная доза
- Когорта 4: 30 мг/кг IV, однократная доза
- Когорта 5: Нагрузочная доза 15 мг/кг IV с последующими 4 повторными SC дозами

400 мг, введенными раз в неделю в течение 4 недель.

См. таблицу 2-1 ниже.

Адаптивный дизайн осуществляли, чтобы позволять коррекцию уровня дозы и интервала дозирования с использованием фармакокинетических и фармакодинамических измерений во время исследования. Фармакодинамический профиль REGN3918 оценивали с использованием анализа активности комплемента по отношению к эритроцитам овцы (анализа CH50), так же как концентраций в сыворотке общего C5.

Таблица 2-1. Обобщение демографических и исходных характеристик субъектов по режиму дозирования и способу введения REGN3918

| | Плацебо ^a (n=14) | 1 мг/кг IV(n=6) | 3 мг/кг IV (n=6) | 10 мг/кг IV (n=6) | 30 мг/кг IV (n=6) | 300 мг SC (n=6) | 600 мг SC (n=6) | 15 мг/кг IV +400 мг SC ^b (n=6) |
|---|--------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Возраст, лет, среднее (SD) | 36,5 (8,9) | 35,5 (7,1) | 36,7 (10,7) | 39,3 (12,1) | 35,3 (12,3) | 24,5 (4,1) | 32,5 (9,1) | 40,0 (6,8) |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|
| Пол, мужчины, n (%) | 9 (64,3) | 2 (33,3) | 3 (50,0) | 3 (50,0) | 1 (16,7) | 3 (50,0) | 2 (33,3) | 2 (33,3) |
| Раса, n (%) | | | | | | | | |
| Белые | 12 (85,7) | 4 (66,7) | 4 (66,7) | 5 (83,3) | 6 (100) | 5 (83,3) | 4 (66,7) | 5 (83,3) |
| Черные или афроамериканцы | 2 (14,3) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 0 | 0 | 1 (16,7) | 0 |
| Азиаты | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) |
| Другие | 0 | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Масса, кг, среднее (SD) | 73,9 (10,7) | 69,9 (16,8) | 67,8 (8,6) | 68,8 (12,7) | 64,5 (3,1) | 74,7 (11,6) | 75,5 (21,1) | 71,2 (6,7) |

^aПулировано для всех типов введения.

^bВведение множественных доз исследуемого лекарственного средства, вводимых как однократная доза 15 мг/кг IV+400 мг SC один раз в неделю в течение 4 недель.

IV, внутривенно; n, количество подвергнутых дозированию субъектов; SC, подкожно; SD, стандартное отклонение.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Для REGN3918 показано зависимое от дозы увеличение воздействия в сыворотке, с тенденцией к более длительным концентрациям в сыворотке при IV дозах ≥ 10 мг/кг (фигура 2). После SC введения, концентрации REGN3918 в сыворотке достигали пика через 4-8 суток после дозирования, и биодоступность оценивали как приблизительно 70%. Воздействие REGN3918 приводило к зависимому от дозы ингибированию CH50. Во всех 4 когортах IV дозирования, супрессию гемолиза наблюдали через 15 минут после инъекции. Максимальной супрессии гемолиза достигали с использованием дозирования ≥ 3 мг/кг. При 30 мг/кг, максимальная супрессия гемолиза сохранялась в течение ≥ 4 недель, в соответствии с наблюдаемыми более длительными концентрациями REGN3918 после этой дозы. В 2 когортах SC, пик супрессии гемолиза наблюдали через 3-7 суток после дозирования, снова в соответствии с наблюдаемыми пиковыми концентрациями REGN3918 в сыворотке. В когорте 5 множественных доз, полную супрессию CH50 наблюдали на протяжении 4-недельного периода дозирования и 2 недели после последнего дозирования (фигура 3).

Безопасность

Обнаружено, что REGN3918 являлся хорошо переносимым в однократных дозах вплоть до 30 мг/кг IV и 600 мг SC (Таблица 2-2). В когорте 5 множественных доз полностью завершили дозирование для всех субъектов и полностью завершили все отслеживания безопасности. Одно серьезное неблагоприятное событие, сальпингит, возникло у 1 субъекта в когорте 5; серьезное неблагоприятное событие возникло после завершения дозирования и полностью разрешилось после лечения с использованием короткого курса антибиотиков.

Таблица 2-2. Обзор вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE)

| n (%) субъектов | Плацебо^a (n=14) | 1 мг/кг IV (n=6) | 3 мг/кг IV (n=6) | 10 мг/кг IV | 30 мг/кг IV | 300 мг SC (n=6) | 600 мг SC (n=6) | 15 мг/кг IV +400 мг SC^b |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|

| | | | | (n=6) | (n=6) | | | (n=6) |
|--|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Любое ТЕАЕ | 13 (92,9) | 5 (83,3) | 4 (66,7) | 5 (83,3) | 6 (100) | 4 (66,7) | 6 (100) | 3 (50,0) |
| Любое серьезное ТЕАЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16,7) |
| Любое тяжелое ТЕАЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16,7) |
| Любое ТЕАЕ, приводящие к отмене исследуемого лекарственного средства, прекращению исследования или смерти | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ТЕАЕ, возникающие у $\geq 20\%$ субъектов в любой группе лечения, по предпочтительному обозначению^c | | | | | | | | |
| Диарея | 4 (28,6) | 0 | 1 (16,7) | 0 | 1 (16,7) | 0 | 1 (16,7) | 0 |
| Головокружение | 3 (21,4) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 0 | 1 (16,7) | 0 | 0 |
| Назофарингит | 3 (21,4) | 1 (16,7) | 2 (33,3) | 2 (33,3) | 2 (33,3) | 3 (50,0) | 1 (16,7) | 0 |
| Тошнота | 3 (21,4) | 0 | 0 | 1 (16,7) | 0 | 1 (16,7) | 2 (33,3) | 0 |
| Рвота | 3 (21,4) | 0 | 0 | 2 (33,3) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 0 |
| Головная боль | 2 (14,3) | 0 | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 2 (33,3) | 1 (16,7) |
| Боль в ротоглотке | 1 (7,1) | 0 | 0 | 0 | 2 (33,3) | 0 | 0 | 1 (16,7) |
| Инфекция <i>Candida</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33,3) | 0 | 0 | 0 |
| Поллакиурия | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33,3) |

^aПулировано для всех типов введения.

^bВведение множественных доз исследуемого лекарственного средства, введенных как однократная доза 15 мг/кг IV+400 мг SC один раз в неделю в течение 4 недель.

^cMedDRA (версии 21.0), используемый кодовый словарь.

IV, внутривенно; SC, подкожно; ТЕАЕ, вызванное лечением неблагоприятное событие.

REGN3918 в общем являлся хорошо переносимым при IV и SC введении однократной нарастающей дозы, так же как при однократной IV нагрузочной дозе с последующими 4 последовательными введениями еженедельных доз. Быстрая и максимальная супрессии активности комплемента, как измерено посредством анализа CH50 для эритроцитов овцы, показана для IV доз с использованием дозирования ≥ 3 мг/кг. При 30 мг/кг, максимальная супрессия гемолиза сохранялась в течение ≥ 4 недель. Режим из IV нагрузочной дозы 15 мг/кг с последующими 4 последовательными еженедельными SC дозами 400 мг поддерживал супрессию CH50 на протяжении периода дозирования и 2 недели после последнего дозирования.

Анализы гемолиза

Для дальнейшей характеристики влияния REGN3918 на активность альтернативного пути комплемента (AP), исследовали эффект REGN3918 на опосредованный альтернативным путем гемолиз с использованием анализа АН50 в завершеном впервые проводимом с участием людей (FII) исследовании. Кроме того, эффект REGN3918 в анализах гемолиза как для альтернативного, так и для классического пути сравнивали с эффектами экулизумаба и равулизумаба в пулированных образцах нормальной человеческой сыворотки (NHS), *ex vivo*.

Сыворотку, собранную в множестве временных точек, использовали для оценки эффекта REGN3918 на активность альтернативного пути. Для экспериментов с добавлением активного вещества *ex vivo*, пулированную NHS использовали для сравнения гемолитической функции REGN3918, экулизумаба и равулизумаба. Анализы гемолиза для альтернативного пути (AP) и классического пути (CP) проводили на основании лизиса эритроцитов кролика (RBC) и сенсibiliзированных RBC овцы, соответственно. В обоих анализах измеряют количество гемоглобина, высвобожденного из эритроцитов, при 412 нм.

В исследовании FII, исходный АН50 являлся сравнимым среди групп лечения со средним 110 ед./мл (стандартное отклонение=19, n=56). Воздействие REGN3918 приводило к зависимому от дозы ингибированию АН50. Во всех 4 когортах IV дозирования, пик супрессии гемолиза наблюдали в конце инфузии (EOI). Максимальная супрессия гемолиза составляла приблизительно -85% изменение, начиная с исходного. Этого достигали с использованием группы 30 мг/кг IV и группы повторяющейся дозы 15 мг/кг IV+400 мг SC QW. В 2 SC когортах, пик супрессии гемолиза наблюдали через 3-7 суток после дозирования, что согласовывалось с наблюдаемым пиком концентрации REGN3918 в сыворотке. В исследовании с добавлением активного вещества *ex vivo*, REGN3918, экулизумаб и равулизумаб добавляли в 10, 25 или 48% пулированные NHS для AP, и 5, 10 или 25% для CP. Результаты анализов AP гемолиза показали, что, для данной концентрации добавленного антитела, максимальная супрессия гемолиза для всех антител уменьшалась с увеличением процента сыворотки (фигура 4(A-C); Таблица 2-3). Максимальная супрессия гемолиза была постоянно выше (32-169%) для REGN3918, относительно экулизумаба, и ниже для равулизумаба, относительно REGN3918 и экулизумаба, при всех тестируемых процентах сыворотки. Результаты для анализов CP гемолиза показали, что, хотя максимальная супрессия гемолиза являлась сходной для всех тестируемых антител, концентрация равулизумаба должна была быть по меньшей мере на log выше, чтобы достигать эффекта, сходного с эффектом двух других антител против C5 (фигура 4 (D-F); Таблица 2-4).

Магний является важным кофактором для активности конвертаз AP C3 и C5. Посредством изменения процента сыворотки (10, 25 или 48%), концентрация магния может изменяться, что может влиять на функцию конвертазы. Чтобы тестировать, является ли это лежащей в основе причиной для различий, наблюдаемых среди трех антител, тестируемых при различных процентах сыворотки, авторы настоящего изобретения проводили анализ AP с использованием 25% NHS и трех различных концентраций магния.

Концентрация магния ($MgCl_2$) при 1, 1,5 или 2 мМ не влияла на активность индивидуального антитела. Также, относительные различия среди трех тестируемых антител все еще существовали при трех различных концентрациях магния. В то время как концентрация магния все еще может являться вносящим вклад фактором, в тестируемых условиях, по-видимому, существуют другие механизмы, которые могут являться ответственными за наблюдаемые относительные различия.

Исследования *ex vivo* с использованием пулированных NHS показали, что REGN3918 надежно блокировал как CP, так и AP гемолиза. Равулизумаб, по-видимому, являлся менее активным, по сравнению с экулизумабом, в анализах как CP, так и AP гемолиза. Исследование фазы I REGN3918 у здоровых добровольцев показало зависимое от дозы и значимое ингибирование альтернативного пути гемолиза, с максимальной супрессией гемолиза с приблизительно –85% изменением, начиная с исходного.

Таблица 2-3. Сравнение максимальной супрессии гемолиза для REGN3918, экулизумаба и равулизумаба в анализе AP гемолиза

| Антитело | Максимальный % супрессии | | |
|------------------------------|--------------------------|---------|---------|
| | 10% NHS | 25% NHS | 48% NHS |
| Позелимаб (REGN3918) | 77,06 | 70,81 | 41,17 |
| Экулизумаб | 58,39 | 35,15 | 15,29 |
| Равулизумаб | 42,95 | 21,86 | 8,46 |
| Контроль изотипа (REGN1945*) | N/A | N/A | N/A |

REGN1945=антитело Fel d 1 (*Felis domesticus*)

Таблица 2-4. Сравнение максимальной супрессии гемолиза для REGN3918, экулизумаба и равулизумаба в анализе CP гемолиза

| Антитело | Максимальный % супрессии | | |
|-----------------------------|--------------------------|---------|---------|
| | 5% NHS | 10% NHS | 25% NHS |
| Позелимаб (REGN3918) | 95,05 | 92,83 | 89,24 |
| Экулизумаб | 92,23 | 87,15 | 89,31 |
| Равулизумаб | 84,41 | 78,84 | 80,45 |
| Контроль изотипа (REGN1945) | N/A | N/A | N/A |

Таблица 2-5. Различия между тремя антителами против C5 являются воспроизводимыми среди различных тестируемых концентраций $MgCl_2$

| Антитело | Максимальный % супрессии |
|----------|--------------------------|
|----------|--------------------------|

| | 1 mM MgC ₂ | 1,5 mM MgC ₂ | 2 mM MgC ₂ |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Позелимаб (REGN3918) | 81,13 | 79,84 | 72,42 |
| Экулизумаб | 54,94 | 47,02 | 50,63 |
| Равулизумаб | 29,39 | 26,58 | 20,43 |
| Контроль изотипа (REGN1945) | N/A | N/A | N/A |

Последовательности антител экулизумаба и равулизумаба, используемых в этих анализах, являлись следующими:

Экулизумаб

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILP
GSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARYFFGSSPNWYFDV
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK

(SEQ ID NO: 358)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWKYQKPKGKAPKLLIYGATNLA
DGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 359)

Равулизумаб

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILP
GSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARYFFGSSPNWYFDV
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTKKLSLSLGK

(SEQ ID NO: 360)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWKYQKPKGKAPKLLIYGATNLA
DGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 361)

Пример 3: Переключение с экулизумаба на REGN3918 приводит к нормализации концентраций C5 у мышей C5^{hu/hu} и длительной супрессии гемолитической активности *ex vivo*.

Для оценки эффектов переключения лечения с экулизумаба на REGN3918, в трех группах мышей C5^{hu/hu} вводили три дозы 15 мг/кг REGN3918 или экулизумаба (SEQ ID NO: 358 и 359) на сутки 0, 15 и 29. В одной группе вводили только REGN3918 на протяжении всех трех доз, в то время как во второй группе вводили только экулизумаб. В третьей группе, «группе переключения», вводили экулизумаб на сутки 0 и затем переключали на REGN3918 на сутки 15 и 29. Наблюдения за животными в клетках содержания и общепринятые проверки самочувствия показали, что мыши являлись здоровыми, где все животные выжили до даты прекращения их исследования по расписанию. На протяжении длительности исследования, кровь последовательно собирали во множестве точек до и после дозирования. Значения $C_{\text{макс}}$ для REGN3918 и экулизумаба являлись сравнимыми после первой дозы (151 и 144 мкг/мл, соответственно); однако, для REGN3918 отдельно показано более медленное выведение (CL), по сравнению с экулизумабом отдельно, приводящее к умеренно более высоким концентрациям в сыворотке для REGN3918 (фигура 4A, Таблица 4). После переключения с экулизумаба на REGN3918, профиль зависимости концентрации от времени общего hIgG первоначально напоминал PK профиль REGN3918 во время второго интервала дозирования после переключения (фигура 26(A), Таблица 3-1). Эти результаты позволяют предполагать, что присутствует только умеренный эффект на концентрации в сыворотке общего IgG при переключении с экулизумаба на REGN3918, относительно концентраций, наблюдаемых при введении любого mAb в форме монотерапии.

Мониторировали также концентрации в сыворотке C5. У мышей, которым вводили REGN3918, концентрации в сыворотке C5, увеличивались максимум в 1,4 раза на протяжении длительности исследования. В отличие от этого, экулизумаб индуцировал более высокие концентрации в сыворотке C5 после первой, второй и третьей дозы (увеличения в 1,9, 2,0 и 2,8 раз, соответственно) (фигура 26(B)). Первая доза экулизумаба, введенная в «группе переключения», индуцировала увеличение концентраций в сыворотке C5, сходное с увеличением у животных, которым вводили экулизумаб отдельно. После переключения лечения на REGN3918 на сутки 15, концентрации в сыворотке C5 в «группе переключения» временно падали ниже исходного (70%), но возвращались к уровням, сходным с уровнями в группе, в которой вводили REGN3918 отдельно, после последней дозы REGN3918. Ускоренное выведение C5 после переключения дозирования может согласовываться с временным формированием иммунных комплексов, содержащих REGN3918, экулизумаб и C5, как показано посредством исследований A4F-MALLS.

Оценивали также эффекты переключения лечения с экулизумаба на REGN3918 на эффективность блокирования опосредованного комплементом гемолиза. Сыворотку от терминально умерщвленных мышей C5^{hu/hu} (n=5) собирали перед каждой новой дозой, так

же как через 14 суток после третьей дозы, и использовали в анализе опосредованного СР гемоллиза. Гемоллиз являлся эффективно блокированным до сходной степени в сыворотке, собранной из всех трех групп после первого, второго и третьего введения антитела (фигура 26(C)). Блокирование гемоллиза являлось ассоциированным с соотношениями C5:mAb, которые сохранялись ниже одного на протяжении длительности исследования (фигура 26(D)). Совместно, эти результаты показывают, что переключение лечения с экулизумаба на REGN3918, в общем, являлось хорошо переносимым и являлось ассоциированным с продолжающейся супрессией активации комплемента *ex vivo*.

Таблица 3-1. Фармакокинетический анализ мышей, которым вводили REGN3918 или экулизумаб, или которых подвергали режиму переключения.

| Параметр | Единицы | Сутки 0-15 | | | Сутки 16-29 | | | Сутки 30-43 | | |
|--------------------|----------|------------|------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|--------------|
| | | REGN3918 | Экулизумаб | Переключение | REGN3918 | Экулизумаб | Переключение | REGN3918 | Экулизумаб | Переключение |
| $C_{\text{макс}}$ | мкг/мл | 151±18 | 144±15 | 162±10 | 253±12 | 200±27 | 238±4,2 | 298±22 | 203±20 | 291±14 |
| $AUC_{\text{пос}}$ | мкг/мл·л | 1800±230 | 1560±310 | 1770±160 | 2460±240 | 1750±380 | 1940±710 | 2960±450 | 2080±740 | 2860±540 |
| CL | мл/д/кг | 3,3±1 | 6,4±5 | 5,0±2 | 3,0±1 | 6,0±3 | 5,7±0,2 | 2,5±1 | 2,8±0,8 | 3,1±2 |
| СР Гемоллиз | % | 23,4±6,1 | 33,2±16,0 | ND | 22,5±8,0 | 12,0±8,4 | 11,4±0 | 4,8±0,23 | 5,2±2,3 | 8,3±2,2 |
| АР Гемоллиз | % | 6,9±0,4 | 10,4±5,1 | ND | 8,2±3,8 | 6,8±1,7 | 4,7±0 | 5,6±0,5 | 9,3±3,7 | 7,2±0,5 |

ND=Не определяли

Комплексы REGN3918, экулизумаба и C5 преимущественно содержат 1-2 молекулы C5. REGN3918 может являться осуществимым вариантом терапии для пациентов, несущих редкие генетические варианты C5, и может также предоставлять альтернативу для пациентов, которых в настоящее время лечат с использованием экулизумаба. Однако, комбинирование антител, которые связывают уникальные эпитопы на растворимом антигене, имеет потенциал к образованию белковых комплексов более высокого порядка, которые могут вызывать реакции гиперчувствительности типа III, подобные сывороточной болезни. Такие состояния, вероятно, являются самоограничивающимися, и на размер комплексов может влиять молярное соотношение антител и антигена, где наибольшие комплексы, как правило, формируются, когда компоненты присутствуют в эквимольных или близких к эквимольным количествах. В настоящей работе, авторы настоящего изобретения проверяли размер комплексов, сформированных при молярных соотношениях 5:1:1 REGN3918:экулизумаб:C5, посредством проточного фракционирования с асимметричным электроосмотическим потоком с использованием детекции многоуглового рассеяния лазерного излучения (A4F-MALLS). Это молярное соотношение выбрано на основании концентраций в сыворотке, которые можно ожидать *in vivo* на время начального переключения дозирования в клинике.

Репрезентативные фрактограммы, полученные после анализа A4F-MALLS смеси экулизумаб/C5/REGN3918 и каждого из индивидуальных компонентов, наложены на

фигуре 27. Главный пик (пик 1; ~66% общей площади пиков, Таблица 3-2), представляющий свободный REGN3918, детектировали в имитированной смеси, поскольку концентрация REGN3918, по-видимому, находится в очень большом молярном избытке, по отношению как к C5, так и к экулизумабу собственного производства. Несколько дополнительных второстепенных пиков (пики 2-4), соответствующих гетеромерным комплексам экулизумаба, C5 и REGN3918, также детектированы в этом образце, что подтверждает, что как экулизумаб собственного производства, так и REGN3918, могут привлекать одну и ту же молекулу C5 с формированием расширенных решеток антитело-антиген. Однако, большая часть этих комплексов фракционирована на два дискретных пика (пики 2 и 3; ~22% общей площади пиков) с расчетными средними молярными массами ~499 кДа и ~841 кДа. На основании расчетных молярных масс индивидуальных компонентов, пики 2 и 3, по-видимому, представляют гетеромерные комплексы 2:1 и 3:2 mAb:C5, соответственно. Широкий, плохо разрешенный пик (пик 4), который, по-видимому, соответствует гетерогенному распределению комплексов более высокого порядка (~1200-2100 кДа), также был детектирован, но представлял только ~12% общей площади пиков. Совместно, эти данные позволяют предполагать, что, несмотря на то, что экулизумаб и REGN3918 могут формировать гетеромерные комплексы с C5, формирование очень больших, гетерогенных и потенциально иммуногенных комплексов, вероятно, является минимальным, когда каждый компонент присутствует в концентрациях, ожидаемых *in vivo* на время начального переключения дозирования. Кроме того, формирование этих очень больших комплексов, вероятно, является временным и должно постоянно снижаться по мере выведения экулизумаба из кровотока и/или при дополнительных дозах REGN3918.

Таблица 3-2. Распределение размеров гетеромерных комплексов, сформированных REGN3918, экулизумабом и C5.

| [REGN3918] мкМ | [экулизумаб] мкМ | [hC5] мкМ | Приблизительное молярное соотношение | Пик 1 | | Пик 2 | | Пик 3 | | Пик 4 | |
|-------------------|---------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------|
| | | | | Свободные mAb/hC5 | | [mAb] ₂ ; [hC5] ₁ , комплекс | | [mAb] ₃ ; [hC5] ₂ , комплекс | | Гетеромерные комплексы более высокого порядка | |
| | | | | Средняя MW (кДа) | Средняя площадь пика (%) | Средняя MW (кДа) | Средняя площадь пика (%) | Средняя MW (кДа) | Средняя площадь пика (%) | Средняя MW (кДа) | Средняя площадь пика (%) |
| 6,7 | 0 | 0 | 1:0:0 | 153,9 (0,9) | 100 (0,0) | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 0 | 6,7 | 0 | 0:1:0 | 151,6 (0,0) | 100 (0,0) | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 0 | 0 | 5,3 | 0:0:1 | 191,8 (0,5) | 100 (0,0) | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 4,3 | 0,7 | 0,8 | 5:1:1 | 153,5 (0,5) | 64,6 (0,6) | 498,8 (3,7) | 12,6 (0,7) | 840,9 (3,2) | 9,1 (0,6) | □1200-2100 | 13,8 (0,6) |

ND=Не определяли

В дополнение к предоставлению осуществимого варианта терапии для пациентов, несущих редкие варианты C5, REGN3918 также предоставляет альтернативу для пациентов, которых в настоящее время лечат с использованием экулизумаба. Например, REGN3918 может требовать режимов менее частого дозирования и приводить к более стабильным уровням в сыворотке C5. Исследования переключения дозирования у мышей с гуманизированным C5 показали, что переключение лечения с экулизумаба на REGN3918 являлось хорошо переносимым и поддерживало супрессию активности комплемента. Однако, комбинирование лекарственных средств на основе антител против растворимого антигена, имеет потенциал к образованию иммуногенных белковых комплексов более высокого порядка. При использовании молярных соотношений экулизумаба:REGN3918:hC5, которые можно ожидать на время переключения дозирования, исследования A4F-MALS показали, что экулизумаб и REGN3918 могут формировать гетеромерные комплексы с C5. Однако, формирование очень больших, гетерогенных и потенциально иммуногенных комплексов являлось минимальным и, вероятно, может являться временным *in vivo*. Эти данные могут поддерживать использование избытка REGN3918 при переключении дозирования с экулизумаба для минимизации потенциала к индукции реакций, подобных сывороточной болезни.

Пример 4: Открытое исследование эффективности и безопасности позелимаба у пациентов с энтеропатией с недостаточностью CD55 с потерей белка (заболеванием CHAPLE)

Это открытое, с одной группой, 104-недельное исследование лечения у пациентов в возрасте 1 год и старше с активными клиническими признаками и симптомами PLE с недостаточностью CD55/заболеванием CHAPLE, и мутацией потери функции CD55, детектированной посредством анализа генотипа (мутации сдвига рамки считывания, нонсенс-мутации). Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу позелимаба 30 мг/кг внутривенно (IV) на сутки 1, затем фиксированные дозы подкожно (SC) (на основании массы тела) QW (± 1 сутки) на протяжении периода лечения. Исследование включает период скрининга (вплоть до 4 недель) с последующим 104-недельным периодом лечения от недели 0 до недели 103 и периодом отслеживания от недели 104 до недели 116. Только пациентов с активной PLE включают в первичный анализ. В этом исследовании, активную PLE определяют как гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл в пределах периода скрининга, и в пределах последних 6 месяцев, по меньшей мере 7 суток (которые не обязательно должны являться последовательными) 1 или более из следующих симптомов или признаков: диарея, рвота, боль в области живота, периферический или лицевой отек, эпизод инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией или новое тромботическое событие.

Длительность исследования

Длительность исследования для пациента составляет приблизительно 117 недель (от недели 0 до недели 116), исключая период скрининга.

Исследуемая популяция

Размер выборки. Можно регистрировать минимум 6 пациентов с активной PLE. После этого, регистрацию можно закрывать через 1 год после FPPD или при регистрации 20-го пациента, в зависимости от того, что наступит ранее. Подходящих пациентов с неактивной PLE также можно регистрировать, но их данные не включают в первичный анализ.

Целевая популяция. Пациенты в возрасте 1 год и старше с клиническим диагнозом заболевания PLE с недостаточностью CD55, с мутацией потери функции CD55, определенной посредством генетического анализа (мутации сдвига рамки считывания, нонсенс-мутации) и подтвержденной (необходимо только в случае миссенс-мутаций или подозреваемых мутаций участков сплайсинга) посредством проточной цитометрии или Вестерн-блоттинга CD55 на клетках периферической крови. Первые 2 пациента должны иметь возраст 6 лет и старше (исключение может быть сделано для пациентов в возрасте младше 6 лет с опасным для жизни заболеванием).

Таблица 4-1. Демографические данные и другие исходные характеристики четырех пациентов в клиническом исследовании.

| ИД субъекта* | Возраст (лет) | Пол | Этническая принадлежность | Раса | Масса (кг) | Рост (см) | ВМІ (кг/м ²) |
|--------------|---------------|-----|---------------------------------|-------|------------|-----------|--------------------------|
| 792001001 | 11 | М | Не испанец или латиноамериканец | БЕЛЫЙ | 28 | 147 | 12,96 |
| 792001004 | 5 | Ж | Не испанец или латиноамериканец | БЕЛЫЙ | 11 | 95 | 12,19 |
| 792001006 | 9 | Ж | Не испанец или латиноамериканец | БЕЛЫЙ | 25 | 130 | 14,79 |
| 792001007 | 8 | Ж | Не испанец или латиноамериканец | БЕЛЫЙ | 22,2 | 110,5 | 18,18 |

*Субъектов идентифицируют посредством анонимного числового ID.

Критерии включения

Пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы являться подходящим для включения в исследование:

1. Мужчина или женщина в возрасте 1 год и старше. Первые 2 зарегистрированных пациента должны иметь возраст 6 лет и старше;

2. Клинический диагноз PLE с недостаточностью CD55/заболевания CHAPLE (на основании анамнеза PLE), подтвержденный посредством двухаллельной мутации потери функции CD55, детектированной посредством анализа генотипа (мутации сдвига рамки считывания, нонсенс-мутации). В случае миссенс-мутаций или подозреваемых мутаций участков сплайсинга, PLE с недостаточностью CD55 должна быть подтверждена посредством проточной цитометрии клеток периферической крови или Вестерн-блоттинга.

Эти диагностические тесты можно проводить как часть процедур скрининга для исследования, или как часть стандартной клинической оценки до скрининга;

3. Пациент имеет либо:

а. Активное заболевание, определенное как:

(i) Гипоальбуминемия меньше или равно 3,2 г/дл в пределах периода скрининга, и

(ii) В пределах последних 6 месяцев и с возможностью приписывания PLE с недостаточностью CD55, по меньшей мере 7 суток (которые не обязательно должны являться последовательными) по меньшей мере одного из следующих симптомов или признаков: диарея, рвота, боль в области живота, периферический или лицевой отек, или эпизод инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией, или новое тромбоэмболическое событие.

ПРИМЕЧАНИЕ: Первые 2 пациента, зарегистрированных в исследование, должны соответствовать критерию включения 3а.

б. Неактивное заболевание при терапии экулизумабом (и лечащий терапевт пациента ожидает доступности в будущем возобновления лечения экулизумабом, если это будет необходимо), и желание прекратить введение экулизумаба в ходе скрининга и начать введение позелимаба в исходной точке без вымывания экулизумаба;

4. Желание и способность соблюдать расписание клинических осмотров и связанных с исследованием процедур;

5. Письменное информированное согласие от родителя/опекуна для несовершеннолетних пациентов;

6. Письменное согласие от несовершеннолетних пациентов, по необходимости (например, в возрасте более 6 лет или в соответствующем возрасте по местным нормативным требованиям); и

7. Пациенты, либо самостоятельно, либо с помощью своих родителей/законных опекунов, по необходимости, должны являться способными понимать и заполнять связанные с исследованием опросники.

Критерии исключения

Пациента, который соответствует любому из следующих критериев, исключают из исследования:

1. Менингококковая инфекция в анамнезе.

2. Отсутствие документированной противоменингококковой вакцинации в пределах 3 лет до скрининга и нежелание пациента подвергаться вакцинации во время исследования (если это полностью доступно в соответствии с местной практикой).

3. Отсутствие документированной вакцинации против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, если это применимо на основании местной практики или руководств до скрининга, и нежелание пациента подвергаться вакцинации во время исследования, если это необходимо в соответствии с местной практикой или руководствами.

4. Присутствие сопутствующего заболевания, которое приводит к гипопроотеинемии, на время начала введения позелимаба, включая потерю белка с мочой или заболевание печени, влияющее на продукцию белков в печени.

5. Сопутствующее заболевание, приводящее к вторичной кишечной лимфангиэктазии, такое как операция Фонтена из-за врожденного заболевания сердца.

6. Недавняя инфекция, требующая системного лечения с использованием антибиотиков, противовирусных средств или противогрибковых средств (в пределах 2 недель от скрининга или во время периода скрининга). Если пациент подвергнут соответствующему лечению, пациента можно повторно подвергать скринингу.

7. PLE, ранее невосприимчивая к экулизумабу, за исключением пациентов с вариантом Arg885His в гене C5.

8. Известная наследственная недостаточность комплемента, отличная от недостаточности CD55.

9. Документированный анамнез активных, постоянных системных аутоиммунных заболеваний.

10. Известный или подозреваемый инфекционный колит при скрининге. После его разрешения, пациента можно повторно подвергать скринингу.

11. Пациенты с оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1,73 м²

(в соответствии с формулой Сотрудничества в области эпидемиологии хронической почечной недостаточности 2009 [взрослые] или формулой Шварца на основе креатинина [педиатрические пациенты]).

12. Недавние, нестабильные медицинские состояния, исключая PLE и связанные осложнения, в пределах последних 3 месяцев до осмотра при скрининге. Возможность повторного скрининга по истечению 3 месяцев.

13. Известная чувствительность к любому из компонентов состава позелимаба или продукта лекарственного средства.

14. Любая клинически значимая аномалия, идентифицированная на время скрининга, которая, по мнению исследователя или любого соисследователя, может препятствовать безопасному завершению исследования или затруднять оценку конечных точек, например, основные системные заболевания, включая медицинский анамнез гепатита В или С. Пациентов, как известно, имевших гепатит В или С в прошлом, можно регистрировать, только если эти заболевания больше не являются активными, как показано по отрицательному поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), антигену е вируса гепатита (HBeAg), ДНК вируса гепатита В и отрицательной РНК вируса гепатита С (HCV РНК), соответственно.

Примечание: Тестирование по гепатиту В и С не является обязательным для регистрации в исследование, но может быть проведено по решению исследователя.

15. Участие в другом интервенционном клиническом исследовании или использование любой экспериментальной терапии в пределах 30 суток до осмотра при

скрининге или в пределах 5 периодов времени полужизни того исследовательского продукта, в зависимости от того, что больше, за исключением ингибиторов комплемента.

16. По мнению исследователя или любого соисследователя, непригодность для этого исследования по любой причине, например:

- Кажется неспособным соответствовать конкретным требованиям протокола, таким как осмотры по расписанию

и/или

- Кажется неспособным переносить долгосрочные инъекции, по мнению пациента, исследователя, соисследователя, фармацевта, координатора исследования, другого участвующего в исследовании персонала или родственников пациента, непосредственно вовлеченных в проведение исследования и т.д. и/или

- Присутствие любых других условий (например, географических, социальных и т.д.), фактических или предполагаемых, которые, по мнению исследователя, могут сдерживать или ограничивать участие пациента в течение длительности исследования

17. Пациенты, направленные в психиатрическую больницу согласно предписанию, выданному либо судебными, либо административными органами.

18. Женщины, которые являются беременными, кормящими грудью, или имеющие положительный результат теста на беременность при осмотре при скрининге или на сутки 1.

19. Беременные или кормящие грудью женщины.

20. Женщины с репродуктивным потенциалом* и девочки до первого появления менструаций (и не соблюдающие сексуальное воздержание), не желающие осуществлять высокоэффективный способ контрацепции до начальной дозы/начала первого сеанса лечения, во время исследования, и в течение по меньшей мере 21 недель после последней дозы. Высокоэффективные способы контрацепции включают:

a. Стабильное использование комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (пероральной, интравагинальной, чрескожной) или гормональной контрацепции только с прогестогеном (пероральной, инъекционной, имплантируемой), ассоциированной с подавлением овуляции, начатой за 2 или более менструальных цикла до скрининга

b. Внутриматочное устройство (IUD); внутриматочную систему высвобождения гормонов (IUS)

c. Двустороннее лигирование маточных труб

d. Вазэктомия партнера

e. И/или сексуальное воздержание†, ‡.

* Постменопаузальные женщины должны являться аменорейными в течение по меньшей мере 12 месяцев, чтобы их не считали имеющими репродуктивный потенциал. Тестирование на беременность и контрацепция не являются необходимыми для женщин с документированной гистерэктомией или лигированием маточных труб.

† Сексуальное воздержание считают высокоэффективным способом, только при его определении как воздержания от гетеросексуальных половых актов на протяжении всего периода риска, ассоциированного с лечением с использованием исследуемого лекарственного средства. Надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в отношении длительности клинического исследования, и предпочтительного и обычного образа жизни пациента.

‡ Периодическое воздержание (календарный, симпомпературный, постовуляционный способы), прерванный половой акт (прерванный коитус), только спермициды и способ лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми способами контрацепции. Женский презерватив и мужской презерватив не следует использовать совместно.

21. *Намеренно оставлен пустым*

22. Документированный анамнез неразрешенного туберкулеза (ТВ), или доказательство активной или латентной туберкулезной инфекции (ЛТВИ) во время периода скрининга. Оценка активного ТВ и ЛТВИ должна соответствовать местной практике или руководству, включая те, которые относятся к оценке риска и использованию кожного теста туберкулина или анализа высвобождения Т-клетками интерферона-гамма.

Исходы/Конечные точки

Первичной конечной точкой является доля пациентов, достигших обоих из следующего:

- Нормализации сывороточного альбумина, определенной как
 - сывороточный альбумин в пределах нормального диапазона по меньшей мере в 70% измерений между неделями 12 и неделями 24, и
 - отсутствие одиночного измерения альбумина <2,5 г/дл между неделями 12 и неделями 24, и
 - отсутствие необходимости инфузии альбумина между неделями 12 и неделями 24
 - Улучшения следующих клинических исходов, которые поддавались оценке для улучшения в исходной точке, в отсутствие ухудшения других (т.е., тех, которые не поддавались оценке для улучшения) на неделе 24:
 - Количество опорожнений кишечника в сутки, на основании 1-недельного среднего, фиксированное в эл.-дневнике. Улучшение определяют как уменьшение на 50% или более количества ежесуточных опорожнений кишечника, на основании 1-недельного среднего. Пациентов, поддающихся оценке улучшения, определяют как пациентов со средними 3 или более опорожнениями кишечника в сутки в исходной точке. Ухудшение определяют как увеличение на 30% или более.
 - Оценка терапевтом лицевого отека (на основании шкалы Ликерта из 5 пунктов).
- Улучшение определяют как уменьшение на 2 пункта или более. Пациентов, поддающихся оценке улучшения, определяют как пациентов с тяжестью по меньшей мере 2 пункта из 5 в исходной точке. Ухудшение определяют как увеличение на 2 пункта или более.

– Оценка терапевтом периферического отека (на основании шкалы Ликерта из 5 пунктов).

Улучшение определяют как уменьшение на 2 пункта или более. Пациентов, поддающихся оценке улучшения, определяют как пациентов с тяжестью по меньшей мере 2 пункта из 5 в исходной точке. Ухудшение определяют как увеличение на 2 пункта или более.

– Оценка пациентом/лицом, осуществляющим уход, частоты боли в области живота, как оценено посредством подшкалы боли и повреждения желудка шкалы симптомов GI PedsQL™.

Улучшение определяют как увеличение на 6 пунктов или более (для трансформированного общего балла подшкалы от 0 до 100, где более низкие баллы указывают на худшие боль и повреждение желудка в GI). Пациентов, поддающихся оценке улучшения, определяют как пациентов с баллом 70 пунктов или менее в исходной точке. Ухудшение определяют как уменьшение на 6 пунктов или более.

Вторичные конечные точки представляют собой:

- Встречаемость и тяжесть вызванных лечением неблагоприятных событий (ТЕАЕ) и других переменных безопасности, начиная с исходного до недели 104

- Улучшение каждого из причиняющих наибольшее беспокойство пациенту признаков/симптомов на неделе 24, как определено до исходной точки с использованием частично структурированной беседы для сбора концептуальной информации, из совокупности «основных» клинических конечных точек частоты опорожнений кишечника, периферического отека, лицевого отека, частоты боли в области живота, тошноты, рвоты и консистенции стула:

- Улучшение для тошноты и рвоты можно определять как увеличение на 6 пунктов трансформированного балла подшкалы тошноты и рвоты от 0 до 100 из баллов шкалы симптомов GI PedsQL, где более низкие баллы указывают на худшие тошноту и рвоту. Пациенты могут поддаваться оценке улучшения для тошноты и рвоты, если они имеют балл ≤ 85 на подшкале тошноты и рвоты в исходной точке

- Улучшение консистенции стула можно определять как уменьшение на $\geq 50\%$ количества суток в неделю, в которые пациент имеет опорожнение кишечника с неоформленной/водянистой консистенцией. Опорожнение кишечника считают неоформленным/водянистым, если оно соответствует 3 изображениям неоформленного или водянистого стула на Брюссельской шкале оценки стула для новорожденных и детей раннего возраста (BITSS), изображениям и идентификаторам для категорий 4 или 5 на модифицированной Бристольской шкале формы стула для детей (mBSFS-C), и изображениям и идентификаторам для категорий 6 или 7 Бристольской шкалы формы стула (BSFS). Чтобы поддаваться оценке улучшения консистенции стула, пациенты должны иметь опорожнение кишечника с неоформленной/водянистой консистенцией стула в течение ≥ 2 суток/неделю в исходной точке

- Долю пациентов с активным заболеванием в исходной точке, сохраняющих контроль заболевания на неделе 48 и неделе 104, как определено посредством:

- Нормализации сывороточного альбумина, определенной как сывороточный альбумин в пределах нормального диапазона по меньшей мере в 70% измерений между неделями 12 и неделями 48 (и между неделями 12 и неделями 104); и отсутствие одиночного измерения альбумина $<2,5$ г/дл между неделями 12 и неделями 48 (и неделями 104); и отсутствие необходимости инфузии альбумина между неделями 12 и неделями 48 (и неделями 104), и

- Отсутствия ухудшения лицевого или периферического отека, увеличения опорожнений кишечника, или увеличения частоты боли в области живота между неделями 12 и неделями 48 (и неделями 104), с использованием определений ухудшения, как в первичной конечной точке

- Отсутствия увеличения дозы допустимого сопутствующего лекарственного средства для лечения PLE в любое время, отсутствие повторного введения любого допустимого сопутствующего лекарственного средства после отмены, где допустимое сопутствующее лекарственное средство является следующим:

кортикостероиды, IV или SC иммуноглобулин, IV альбумин, биологические иммуномодуляторы (антитело против TNF, ведолизумаб), низкомолекулярные иммуномодуляторы (например, азатиоприн, месалазин), микроэлементы, энтеральные или парентеральные пищевые добавок

- Долю пациентов с неактивным заболеванием при введении экулизумаба в исходной точке, сохраняющих контроль заболевания на неделе 24, неделе 48 и неделе 104, как определено посредством:

- Нормализации сывороточного альбумина, определенного как сывороточный альбумин в пределах нормального диапазона по меньшей мере в 70% измерений между неделями 12 и неделями 24 (и между неделями 12 и неделями 48, между неделями 12 и неделями 104); и отсутствие одиночного измерения альбумина $<2,5$ г/дл между неделями 12 и неделями 24 (и неделями 48, неделями 104); и отсутствие необходимости инфузии альбумина между неделями 12 и неделями 24 (и неделями 48, неделями 104); и

- Отсутствия ухудшения лицевого или периферического отека, увеличения опорожнения кишечника, или увеличения частоты боли в области живота между неделями 12 и неделями 24 (и неделями 48, неделями 104) с использованием определений ухудшения, как в первичной конечной точке

- Отсутствия увеличения дозы допустимого сопутствующего лекарственного средства для лечения PLE в любое время, отсутствие повторного введения любого допустимого сопутствующего лекарственного средства после отмены, где допустимое сопутствующее лекарственное средство является следующим:

кортикостероиды, IV или SC иммуноглобулин, IV альбумин, биологические иммуномодуляторы (антитело против TNF, ведолизумаб), низкомолекулярные иммуномодуляторы (например, азатиоприн, месалазин), микроэлементы, энтеральные или парентеральные пищевые добавки

- Количество опорожнений кишечника в сутки, на основании 1-недельного среднего, фиксированное в эл.-дневнике, начиная с исходного до недели 24
- Количество суток/неделю с ≥ 1 опорожнениями кишечника с неоформленной/водянистой консистенцией стула, как измерено посредством BSFS для пациентов в возрасте 18 лет и старше, mBSFS-C для пациентов, обученных пользоваться туалетом и в возрасте менее 18 лет, или BITSS для пациентов, не обученных пользоваться туалетом, и фиксировано в эл.-дневнике, начиная с исходного до недели 24
- Оценку терапевтом лицевого отека (на основании шкалы Ликерта из 5 пунктов), начиная с исходного до недели 104
- Оценку терапевтом периферического отека (на основании шкалы Ликерта из 5 пунктов), начиная с исходного до недели 104
- Изменение абдоминальных симптомов, как оценено посредством подшкалы боли и повреждения желудка, и подшкалы ограничений употребления пищевых продуктов и напитков из шкалы симптомов GI PedsQL™, начиная с исходного до недели 104
- Связанное с состоянием здоровья качество жизни, как оценено посредством общих основных шкал PedsQL™, начиная с исходного до недели 104; кроме того, следующие подшкалы можно регистрировать отдельно:
 - Подшкала применительно к рабочей/учебной и школьной деятельности пациентов
 - Подшкала физического функционирования
- Оценка абдоминальных асцитов (оцененная посредством измерения окружности живота), начиная с исходного до недели 24
- Частоты инфузий альбумина вплоть до недели 104, выраженные как количество за полгода. Инфузии альбумина допустимы во время фазы лечения, в случае, когда уровень альбумина составляет ниже 3,0 г/дл при 2 последовательных осмотрах с сопутствующими симптомами лицевого или периферического отека или асцитов. Любые инфузии альбумина между неделями 12 и неделями 24 делают пациента неотвечающим на лечение для первичной конечной точки.
 - Общий альбумин, белок, общий Ig, IgG, IgM, IgA, выраженные как:
 - Абсолютное значение в каждой временной точке по расписанию, включая неделю 24
 - Абсолютное значение и процент изменения, начиная с исходного с течением времени
 - Время до первого возникновения нормализации
 - Витамин B12, фолат, железо, железосвязывающая способность, ферритин, магний, холестерин/триглицериды натошак, выраженные как:
 - Абсолютное значение в каждой временной точке по расписанию, включая неделю 24
 - Изменение, начиная с исходного с течением времени
 - Время до первого возникновения нормализации

- Уровни альфа-1-антитрипсина в крови и кале, и изменение, начиная с исходного до недели 12 и недели 24

- Применение и доза/частоты, начиная с исходного до недели 104: кортикостероидов, IV или SC иммуноглобулина, IV альбумина, биологических иммуномодуляторов (антитела против TNF, ведолизумаба), низкомолекулярных иммуномодуляторов (например, азатиоприна, месалазина), микроэлементов, энтеральных или парентеральных пищевых добавок, антикоагулянтов (например, низкомолекулярного гепарина), антибиотиков (за исключением антибиотиков, используемых с целью профилактики *Neisseria*), антитромбоцитарных средств (например, низкой дозы аспирина)

- Сутки госпитализации (процент суток госпитализации) с течением времени
- Масса тела и рост (выраженные как z-показатели) с течением времени
- Концентрации общего позелимаба в сыворотке, оцененные на протяжении исследования

- Встречаемость вызванных лечением антител против лекарственного средства (ADA) для позелимаба у пациентов с течением времени

- Изменение и процент изменения, начиная с исходного, CH50 общей активности комплемента с течением времени

Исследовательские исходы представляют собой:

- Концентрации общего C5 в плазме с течением времени
- Маркеры тромбоза: D-димер и N-концевые фрагменты протромбина (F1+2)
- Анализы комплемента: sC5b-9
- Изменение симптомов GI (подшкалы диареи и тошноты, и подшкалы рвоты) как измерено посредством шкал симптомов GI педиатрического опросника качества жизни (PedsQL™), начиная с исходного с течением времени

- Изменение самочувствия и нагрузки лица, осуществляющего уход, как измерено посредством модуля воздействия на семью PedsQL™, начиная с исходного с течением времени

- Общее клиническое впечатление об изменении (CGIC), начиная с исходного до недели 104

- Общее клиническое впечатление о тяжести (CGIS), начиная с исходного до недели 104

- Общее впечатление об изменении пациента/лица, осуществляющего уход (PGIC/CareGIC), начиная с исходного до недели 104

- Общее впечатление о тяжести пациента/лица, осуществляющего уход (PGIS/CareGIS), начиная с исходного до недели 104

- Если применимо к возрасту и стадии полового созревания, шкала полового созревания Таннера

- Полноэкзомное секвенирование (если уже не выполнено)

Показатели эффективности/Способы

Сывороточный альбумин, общий белок и иммуноглобулин. Образцы можно собирать и тестировать в биохимическом анализе крови или панели иммуноглобулинов в лаборатории.

Оценка терапевтом отека и асцитов. Терапевты могут оценивать периферический отек следующим образом: после общего осмотра и пальпации всех 4 конечностей, исследователь может оценивать общую тяжесть периферического отека, принимая во внимание как степень, так и распределение, по шкале оценки из 5 пунктов, где 1 обозначает отсутствие отека, и 5 обозначает очень тяжелый отек.

Терапевты могут оценивать лицевой отек следующим образом: после общего осмотра лица, исследователь может оценивать общую тяжесть лицевого отека, принимая во внимание как степень, так и распределение, по шкале оценки из 5 пунктов, где 1 обозначает отсутствие отека, и 5 обозначает очень тяжелый отек.

Тяжесть асцитов можно оценивать посредством измерения окружности живота, следующим образом:

1. Пальпировать нижнюю границу ребер (реберный край) и пометить короткой горизонтальной линией;
2. Пальпировать подвздошный гребень и пометить короткой горизонтальной линией;
3. С использованием мерной ленты, отмерить середину между двумя горизонтальными линиями и пометить ее другой короткой горизонтальной линией в середине;
4. Попросить пациента скрестить руки на груди, чтобы обеспечить доступ к талии. Проинструктировать его стоять расслабленно и смотреть прямо вперед. Попытаться убедиться, что он не удерживает намеренно втянутое или выпяченное положение;
5. Пропустить ленту вокруг талии, убеждаясь, что соблюдается уровень, и что он расположен на отметке середины расстояния на обеих сторонах;
6. Убедиться, что лента не натянута слишком туго. Она должна лежать на коже, но не продавливать ее.
7. Сделать измерение в конце выдоха;
8. Измерять до ближайшего 0,1 см (1 мм);
9. Сделать 3 измерения окружности талии; и
10. Зарегистрировать все три измерения и среднее (среднее арифметическое) посредством суммирования значений и деления на 3.

В случае аномальных обнаружений, эти оценки должны сопровождаться клинической фотографией, по доступности. Все оценки терапевтами для пациента должен проводить один и тот же исследователь до момента после недели 24.

Дизайн исследования

Это открытое, с одной группой, 104-недельное исследование лечения у пациентов в возрасте 1 год и старше с активными клиническими признаками и симптомами PLE с недостаточностью CD55/заболевания CHAPLE, и мутацией потери функции CD55, детектированной посредством анализа генотипа (мутации сдвига рамки считывания,

нонсенс-мутации). В случае миссенс-мутаций или подозреваемых мутаций участков сплайсинга, PLE с недостаточностью CD55 необходимо подтверждать посредством проточной цитометрии клеток периферической крови. Первые 2 зарегистрированных пациента должны иметь возраст 6 или старше (исключение может быть сделано для пациентов в возрасте младше 6 лет с опасным для жизни заболеванием).

Можно регистрировать минимум 6 пациентов с активной PLE. После этого, регистрацию можно закрывать через 1 год после первой дозы для первого пациента (FPFD) или при регистрации 20-го пациента, в зависимости от того, что наступит ранее. Первичный анализ можно проводить, когда приблизительно 6 пациентов с активной PLE достигли 6 месяцев лечения. Последующие анализы можно проводить через 1 и 2 года после первой дозы у последнего зарегистрированного пациента.

Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу позелимаба 30 мг/кг IV на сутки 1, затем фиксированные дозы SC (на основе массы тела) QW (± 1 сутки) на протяжении периода лечения.

Исследование состоит из периода скрининга (вплоть до 4 недель), с последующим 104-недельным периодом лечения от недели 0 до недели 103, и периодом отслеживания от недели 104 до недели 116. После окончания периода лечения, пациенты могут иметь возможность регистрации в открытое расширенное исследование, которое продолжается до одобрения коммерциализации позелимаба в их стране, если этого еще не произошло, или до окончания коммерциализации/разработки позелимаба.

Активную PLE определяют как гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл в пределах периода скрининга, и в пределах последних 6 месяцев, по меньшей мере 7 суток (которые не обязательно должны являться последовательными) одного или более из следующих симптомов или признаков: диарея, рвота, боль в области живота, периферический или лицевой отек, или эпизод инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией, или новое тромботическое событие. Пациенты с активным заболеванием не должны подвергаться текущей терапии экулизумабом.

Исследуемое лекарственное средство

Продукт лекарственного средства позелимаба может быть предоставлен в стерильном, одноразовом стеклянном флаконе для либо IV, либо SC введения и может быть поставлен спонсором. Продукт лекарственного средства может быть первоначально предоставлен в лиофилизированной форме в стерильном, одноразовом стеклянном флаконе для IV или SC введения, который требует разведения стерильной водой для инъекций, и затем перенесен в стерильный, одноразовый стеклянный флакон или предварительно заполненный шприц, содержащий жидкий состав 200 мг/мл позелимаба для IV или SC введения, который не требует разведения.

Исследуемое лекарственное средство может быть поставлено спонсором. Подмешиваемые растворы, необходимые для доставки лиофилизированного или жидкого продукта лекарственного средства для IV введения могут происходить из местного источника, или могут быть поставлены спонсором, по необходимости.

Дозирование и введение

Пациентам можно вводить однократную нагрузочную дозу позелимаба - 30 мг/кг IV на сутки 1 - затем SC дозирование QW (\pm 2 суток) на протяжении периода лечения, на основании массы тела. Последнюю дозу исследуемого лекарственного средства вводят на неделе 103.

Подкожный режим дозирования:

- Для BW < 10 кг: 125 мг;
- Для BW \geq 10 кг и < 20 кг: 200 мг;
- Для BW \geq 20 кг и < 40 кг: 350 мг;
- Для BW \geq 40 кг и < 60 кг: 500 мг;
- Для BW \geq 60 кг: 800 мг.

Локализация и варианты введения для SC способа введения могут зависеть от предпочтения исследователя и пациента (например, живот, бедро, или верхняя часть плеча), доступности поставок в клинический центр и приходящего на дом медицинского работника. Клинические осмотры для SC введения могут являться или могут не являться необходимыми.

Если локально позволяют самостоятельное введение/введение пациентом/уполномоченным лицом, тогда достаточное обучение инъекции обеспечивают при включенной в расписание инъекции позелимаба. После обучения, наблюдение за самостоятельным введением/введением пациентом/уполномоченным лицом можно проводить силами персонала клинического центра или приходящего медицинского работника. Когда такое наблюдение считают удовлетворительным, тогда исследуемое лекарственное средство может впоследствии вводить независимо пациент/уполномоченное лицо на протяжении остального исследования.

Кроме того, можно предоставлять дневник пациента до начала самостоятельного введения (т.е., суток 29). Дневник следует заполнять после каждого введения исследуемого лекарственного средства. Набор исследуемого лекарственного средства можно распространять при осмотре в клиническом центре, с использованием поставщика услуг, осуществляющего прямую поставку пациенту (ДТР), или транспортировать силами медицинского работника, по необходимости. Подробное информирование относительно введения исследуемого лекарственного средства представлено в фармацевтическом руководстве.

Фармакокинетика (РК)

Анализ данных концентрации лекарственного средства. Конечной точкой РК является концентрация общего позелимаба в сыворотке с течением времени.

Обобщение общих концентраций лекарственного средства и общего C5 может быть представлено, в зависимости от номинального времени, точки (т.е., временных точек, указанных в протоколе). Индивидуальные данные можно представлять по фактическому времени. Графики концентраций позелимаба и общего C5 можно представлять с течением времени (в линейных и log шкалах). Когда шкала является линейной, концентрации ниже

нижнего предела количественного определения (LLOQ) можно устанавливать на нуль. На фигурах в log шкале, концентрации ниже LLOQ можно вводить как LLOQ/2. Обобщение статистики концентраций общего позелимаба и общего C5 могут включать, но без ограничения, арифметическое среднее, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего, коэффициент изменчивости (в %), минимум, Q1, медиану, Q3 и максимум. Формальный статистический анализ не проводят.

Анализ данных антитела против лекарственного средства. Антитела против лекарственного средства можно характеризовать по типу и уровню наблюдаемого ответа. Образцы, положительные по анализу ADA, можно далее характеризовать по нейтрализующим антителам (NAb) и титрам ADA.

Категории ответа антител против лекарственного средства и категории титра, которые можно оценивать, являются следующими:

- Отрицательная/предсуществующая иммунореактивность;
- Вызванный лечением ответ;
- Стимулированный лечением ответ;
- Ответ NAb у положительных по ADA пациентов;
- Категория значения титра (диапазон титра);
 - Низкий (титр <1000),
 - Умеренный ($1000 \leq \text{титр} \leq 10000$),
 - Высокий (титр >10000).

Можно предоставлять результаты анализа ADA, вызванные лечением ADA, NAb и титры, представленные у пациента, временную точку и когорту/группу дозы. Встречаемость вызванных лечением ADA и NAb можно оценивать как абсолютную встречаемость (N) и процент пациентов (%), сгруппированных по уровню титра ADA.

Графики концентраций лекарственного средства можно исследовать, и оценивать влияние ADA на индивидуальные PK профили. Можно предоставлять оценку влияния ADA на безопасность и эффективность.

Предварительное лечение

Для зарегистрированных пациентов необходимо доказательство менингококковой иммунизации или проведение вакцинации во время периода скрининга, и пероральные антибиотики рекомендованы в ходе периода лечения, в соответствии с местной или национальной практикой и оценкой исследователя.

Вакцинации. Для зарегистрированных пациентов необходима иммунизация с использованием противоменингококковых вакцинаций. Проведение вакцинации должно происходить, предпочтительно, по меньшей мере за 2 недели до начала введения позелимаба, или в другой временной точке, в соответствии с местной практикой или национальным руководством. Предполагают подвергание пациентов вакцинации против серотипов A, C, Y, W и, если доступно, серотипа B. Пациентов, имевших предшествующую, документированную вакцинацию против менингококков, повторно иммунизируют на основании местной практики. Пациентов необходимо тщательно мониторировать по

ранним признакам и симптомам менингококковой инфекции, и немедленно оценивать, если подозревают инфекцию. Пациентов обеспечивают памяткой безопасности пациента, описывающей признаки и симптомы менингококковой инфекции, вместе с инструкциями в случае потенциальной менингококковой инфекции, так же как информацией для не участвующего в исследовании поставщика медицинских услуг.

Рекомендовано, чтобы педиатрические пациенты имели доказательство иммунизаций *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, или проведения вакцинаций во время периода скрининга или в ходе периода лечения, в соответствии с местной практикой, руководствами и доступностью. Вакцинации могут быть предоставлены местно исследователем или уполномоченным представителем, и расходы могут быть возмещены спонсором.

Пероральные антибиотики. Можно начинать введение ежедневного, перорального профилактического антибиотика на сутки первого дозирования, за исключением случаев, когда риски превышают преимущества или это противоречит местной практике, и продолжать на протяжении длительности исследования. Рекомендовано, чтобы пациентам, преждевременно прекратившим введение позелимаба, вводили пероральный профилактический антибиотик, в течение по меньшей мере 21 недели после отмены позелимаба, или на протяжении периода, соответствующего местному руководству, в зависимости от того, что из этого дольше. Для взрослых, предполагают, что профилактический антибиотик может представлять собой пенициллин V 500 мг дважды сутки (BID), и в случае аллергии на пенициллин, эритромицин 500 мг BID можно использовать, по решению исследователя. Для педиатрических пациентов, предполагают, что профилактический антибиотик может представлять собой пенициллин VK 125 мг перорально BID для пациентов в возрасте < 5 лет, и 250 мг BID, если возраст ≥ 5 лет. Если педиатрические пациенты имеют аллергию на пенициллин, тогда вводят эритромицин 125 мг перорально BID для пациентов в возрасте < 3 лет и 250 мг перорально BID для пациентов в возрасте ≥ 3 лет. В конечном счете, принятие решения о проведении профилактики с использованием пероральных антибиотиков, длительности профилактики, о выборе и режиме дозирования пероральных антибиотиков, можно осуществлять по решению исследователя. Пероральные антибиотики могут быть предоставлены местно исследователем или уполномоченным представителем, и расходы могут быть возмещены спонсором.

Модификация дозы и правила прекращения исследуемого лечения

Модификация дозы. Модификация режима дозирования/уменьшение дозы не разрешены для индивидуального пациента. Для пациентов может быть увеличена доза, как указано в режиме дозирования, в случае, если они перешли в более высокие рамки BW. Для целей таких увеличений дозы, массу тела можно измерять при осмотрах в исследовании, как указано в расписании оценок, а не при каждом еженедельном введении. Позелимаб можно поставлять первоначально в флаконах в форме лиофилизированного порошка для разведения, так что одно представление может поддерживать все режимы дозирования на

основе массы. Корректное количество флаконов и объем для составления SC инъекции может вводить практикующий медицинский работник (не обязательно врач) в исследовательском центре, во время осмотра, или в местной клинике для первичной медицинской помощи между осмотрами или на дому; самостоятельное введение/введение пациентом/уполномоченным лицом также может быть допустимо. Каждую SC дозу можно вводить посредством более, чем одной инъекции, при необходимости; объем каждой инъекции не должен превышать 2 мл.

Прекращение введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых приостановлено на неопределенный срок введение исследуемого лекарственного средства, и которые не исключены из исследования, можно просить возвращаться в клинику для всех оставшихся в исследовании осмотров по расписанию осмотров. Пациентов, для которых приостановлено на неопределенный срок введение исследуемого лекарственного средства, и которые предпочитают исключение из исследования, можно просить полностью завершать оценки в исследовании.

Причины приостановления на неопределенный срок введения исследуемого лекарственного средства. Дозирование исследуемого лекарственного средства можно окончательно прекращать в случае:

- Серьезных или тяжелых аллергических реакций, считаемых связанными с исследуемым лекарственным средством;
- Поражения печени, как доказано по одному или более из следующих критериев, возникающего в отсутствие доказательства другой этиологии:
 - Уровень аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартатаминотрансферазы (AST) > 8 x ULN, или
 - ALT или AST > 5 x ULN в течение более чем 2 недель, или
 - ALT или AST > 3 x ULN и общий билирубин > 2 x ULN (или международный коэффициент нормализации [INR] > 1,5) и невозможность обнаружения других причин для объяснения комбинации увеличенного уровня AST/ALT и общего билирубина, таких как вирусный гепатит А, В или С; предсуществующее или острое заболевание печени; или другое лекарственное средство, способное вызвать наблюдаемое повреждение;
- Отзыва согласия пациентом;
- Несоблюдения пациентом (например, несоблюдения требуемых по протоколу осмотров, оценок и/или инструкций дозирования); или
- Врачебного мнения исследователя, что это наиболее соответствует интересам пациента.

Примечание: Доказательство беременности не считается автоматической причиной для приостановления введения на неопределенный срок и должно обсуждаться с медицинским наблюдателем. Беременность может являться причиной для приостановления введения на неопределенный срок, если оценка соотношения пользы и риска для продолжения лечения позелимабом кажется неблагоприятной.

Причины для временного приостановления введения исследуемого лекарственного средства. Временное приостановление введения может быть предусмотрено исследователем из-за подозреваемых АЕ. Исследователь может повторно начать лечение с использованием исследуемого лекарственного средства с тщательным и подходящим клиническим и/или лабораторным мониторингом, после того, как исследователь заключает, что, в соответствии с его/ее наиболее обоснованным врачебным мнением, ответственность исследуемого лекарственного средства за возникновение рассматриваемого события являлась маловероятной.

Управление течением острых реакций

Острые реакции на внутривенные инфузии. Пациентов следует наблюдать в течение 30 минут после инфузии. Оборудование и лекарственные средства для интенсивной терапии для лечения реакций на инфузии должны являться доступными для немедленного использования. Все реакции на инфузии должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы с использованием шкал оценок.

Прерывание внутривенной инфузии. Инфузию следует прерывать, если наблюдают любое из следующих АЕ:

- Кашель;
- Дрожь/озноб;
- Сыпь, прурит (зуд);
- Крапивница (аллергическая сыпь, волдыри, прыщи);
- Диафорез (потоотделение);
- Гипотензия;
- Диспноэ (затруднение дыхания);
- Рвота; или
- Покраснение.

Реакцию(реакции) необходимо лечить симптоматически, и инфузию можно начинать повторно при 50% от исходной скорости.

Если исследователи ощущают наличие медицинской необходимости в лечении или прекращении инфузии, отличной от описанных выше, они должны использовать врачебное мнение для обеспечения соответствующего ответа, в соответствии с типичной клинической практикой.

Прекращение внутривенной инфузии. Инфузию следует останавливать и НЕ начинать повторно, если возникает любое из следующих АЕ:

- Анафилаксия*;
- Ларингеальный/фарингеальный отек;
- Тяжелый бронхоспазм;
- Боль в груди;
- Судороги;
- Тяжелая гипотензия;

- Другие неврологические симптомы (спутанность сознания, потеря сознания, парестезия, паралич и т.д.); или

- Любой другой симптом или признак, который, по мнению исследователя, служит основанием для прекращения IV инфузии

* Считают анафилаксией, если наблюдают следующее (Sampson *et al.*, Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. Ann Emerg Med 2006; 47(4):373-80): острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, ткани слизистых оболочек, или и того, и другого (например, генерализованная аллергическая сыпь, прурит или покраснение, набухание губ-языка-язычка) и по меньшей мере одно из следующего:

- Дыхательная недостаточность (например, диспноэ, бронхоспазм со свистящим дыханием, свистящее дыхание, уменьшенная максимальная скорость выдоха, гипоксемия); или

- Уменьшенное ВР или ассоциированные симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание)

Системные реакции на инъекции. Пациентов следует наблюдать в течение 30 минут после первой SC инъекции. Оборудование и лекарственные средства для интенсивной терапии для лечения системных реакций должны являться доступными для немедленного использования. Все реакции на инъекции должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы с использованием шкал оценок. Острые системные реакции после SC инъекции исследуемого лекарственного средства необходимо лечить с использованием врачебного мнения для определения соответствующего ответа, в соответствии с типичной клинической практикой.

Местные реакции в участке инъекции. Местные реакции в участке инъекции должны быть зарегистрированы как АЕ и ранжированы в соответствии с отраслевым руководством Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), сентябрь 2007 г., Шкалой оценок токсичности для здоровых взрослых добровольцев и добровольцев подросткового возраста, зарегистрированных в клинических исследованиях профилактических вакцин.

Сопутствующие лекарственные средства

Любое лекарственное средство, вводимое от времени информированного согласия до окончания последнего осмотра в исследовании, можно рассматривать как сопутствующее лекарственное средство. Это включает лекарственные средства, введение которых начато до исследования и является постоянным во время исследования.

Запрещенные лекарственные средства. Следующие лекарственные средства запрещены, за исключением тех, которые допустимы, как обсуждают ниже:

- В пределах 24 часов до каждого клинического осмотра, когда отбирают кровь, пациенты не должны употреблять никакого алкоголя;

- Начиная на сутки 1 и продолжая на протяжении исследования, в то время как пациенту продолжают вводить позелимаб, пациенту не должны вводить экулизумаб;
- Добавление любой экспериментальной терапии, включая ингибиторы комплемента, даже если они становятся одобренными во время проведения исследования;
- Отсутствие восполнения витамина B12 в ходе первых 4 недель лечения позелимабом (т.е., его введение нельзя начинать до осмотра на неделе 4).

Допустимые лекарственные средства. Допустимое лекарственное средство представляет собой любое лекарственное средство, которое не является запрещенным. Следующие лекарственные средства и процедуры допустимы, в следующих условиях:

- Инфузии альбумина допустимы только во время скрининга для заболевания опасной для жизни тяжести и после начала введения исследуемого лекарственного средства, в случае, когда уровень альбумина составляет ниже 3,0 г/дл с сопутствующими симптомами лицевого или периферического отека или асцитами. Это ограничение применимо только к инфузиям альбумина, вводимым конкретно из-за PLE.
- Любое лекарственное средство, необходимое для лечения АЕ, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антигистаминные средства, или местные или системные кортикостероиды, по решению исследователя;
 - Противоменингококковая вакцинация;
 - Пероральный профилактический антибиотик;
 - Лекарственные средства для лечения реакций гиперчувствительности типа III;
 - Пероральное введение контрацептивов или гормонозаместительную терапию можно продолжать или можно начинать во время исследования;
 - Ацетаминофен/парацетамол, аспирин или ибупрофен в рекомендованной дозе, согласно местной инструкции по применению;
 - Иммуносупрессивные лекарственные средства, биологические лекарственные средства, иммуноглобулины, кортикостероиды, противотромботические средства, антикоагулянты, антибиотики, биологически активные добавки, содержащие железо, витамины, и энтеральное и парентеральное питание допустимы. Любые изменения этих сопутствующих лекарственных средств можно осуществлять по решению исследователя. Отмена и/или прекращение введения любых из этих лекарственных средств являются допустимыми по решению исследователя, в контексте ответа лежащего в основе заболевания на лечение позелимабом; или
 - Любое лекарственное средство, необходимое для лечения фоновых медицинских состояний пациента.

Таблица 4-1. Расписание событий (Осмотры 1-11)

| Процедура в исследовании | Скрининг ² 9 | Исходная точка | Период лечения ¹ | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Но осмотра | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Сутки | -28 | 1 | 2 | 8±3 | 15±3 | 22±3 | 29±3 | 43±3 | 57±3 | 71±3 | 85±3 |
| Неделя | -4 | 0 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| Скрининг/Исходная точка | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CGIS | | X | | X | X | X | X | | X | | |
| CGIC | | | | X | X | X | X | | X | | |
| Оценка терапевтом лицевого отека | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Оценка терапевтом периферического отека ¹⁵ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Окружность живота | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Масса тела с z-показателем | X ¹⁶ | X | | | | | X | | X | | X |
| Рост с z-показателем | X ¹⁶ | X | | | | | X | | X | | X |
| Основные общие шкалы PedsQL | | X | | X | X | X | X | | X | | X |
| Шкалы симптомов GI PedsQL | | X | | X | X | X | X | | X | | X |
| Модуль воздействия на семью PedsQL | | X | | X | X | X | X | | X | | X |
| PGIS | | X | | X | X | X | X | | X | | X |
| PGIC | | | | X | X | X | X | | X | | X |
| Сутки госпитализации | X ¹⁷ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Безопасность | | | | | | | | | | | |
| Жизненно важные функции | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Физическое обследование | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Неблагоприятные события ¹⁸ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Лабораторное тестирование и биомаркеры | | | | | | | | | | | |
| Панель биохимического анализа крови ¹⁹ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Панель микроэлементов и липидов ²⁰ | | X | | X | | | X | | X | | X |
| Панель иммуноглобулинов в крови ²¹ | | X | | X | | | X | | X | | X |
| Альфа-1-антитрипсин (в фекалиях и крови) | | X | | X | | | X | | | | X |

| | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| Тест на беременность ²² | X | | | | | | | | | |
| Исследование мочи | X | X | X | X | X | X | | | | X |
| Гематология | X | X | X | X | | X | | X | | X |
| Панель свертывания крови (АРТТ/РТ) | X | | X | | | X | | | | X |
| Гемолитический анализ комплемента (СН50) ²³ | | X | X | | | X | | X | | X |
| Общий С5 ²³ | | X | X | | | X | | X | | X |
| Общие уровни компонентов комплемента С3 и С4 | X | | | | | | | | | |
| Биомаркеры тромбоза ²⁴ | | X | X | | | X | | | | X |
| sC5b-9 (плазма); С5а (плазма и моча) ²³ | | X | X | X | | X | | X | | X |
| Буккальный мазок для выделения ДНК (необязательно) ²⁵ | | X | | | | | | | | |
| Будущие биомедицинские исследования (необязательно, только для массы >20 кг) | | X | | | | X | | X | | X |
| Образцы для концентрации лекарственного средства и ADA | | | | | | | | | | |
| Образец для концентрации позелимаба ^{23, 27} | | X | X | X | | X | X | X | | X |
| Образец для ADA ^{23, 27,28} | | X | | | | | | | | X |

Таблица 4-2. Расписание событий (Осмотры 12-25)

| Процедура в исследовании | Период лечения | | | | | | | | | | | | | EOT | EOS | ET |
|---|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | | | |
| Но осмотра | 99 | 113 | 127 | 141 | 155 | 169 | 253 | 337 | 421 | 505 | 589 | 673 | 729 | 813 | | |
| Сутки | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | | |
| Неделя | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 104 | 116 | | |
| Лечение | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Введение позелимаба ¹⁰ | X ¹² | | | | | | | | | | | | | | | |
| Дневник пациента | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Сопутствующие лекарственные средства и вмешательства | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Эффективность | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Определение стадий по шкале Таннера ¹³ | | | | | | X | | X | | X | | | X | | | |
| Эл.-дневник | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| BSFS, mBSFS-C или BITSS | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| CGIS | | X | | | | X | | X | | X | | X | X | | | |
| CGIC | | X | | | | X | | | | | | | X | | | |
| Оценка терапевтом лицевого отека ¹⁵ | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| Оценка терапевтом периферического отека ¹⁵ | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| Окружность живота ¹⁵ | | X | | X | | X | | | | | | | | | | |
| Масса тела с z-показателем ¹⁶ | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| Рост с z-показателем ¹⁶ | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| Основные общие шкалы PedsQL | | X | | | | X | | | | | | | X | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Шкалы симптомов GI PedsQL | | X | | | | X | | X | | X | | X | X | | |
| Модуль воздействия на семью PedsQL | | X | | | | X | | | | | | | | | |
| PGIS | | X | | | | X | | X | | X | | X | X | | |
| PGIC | | X | | | | X | | X | | | | | X | | |
| Беседа после окончания исследования ⁹ | | | | | | X | | | | | | | | | X |
| Сутки госпитализации | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Безопасность | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жизненно важные функции | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Физическое обследование | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Неблагоприятные события | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Лабораторное тестирование и биомаркеры | | | | | | | | | | | | | | | |
| Панель биохимического анализа крови ¹⁹ | X ²⁶ | X | X ²⁶ | X | X ²⁶ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Панель микроэлементов и липидов ²⁰ | | X | | X | | X | X | X | | X | | X | X | | X |
| Панель иммуноглобулинов крови | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | X |
| Альфа 1-антитрипсин (в фекалиях и крови) | | | | | | X | | | | | | | | | |
| Тест на беременность ²² | | | | | | X | | | | | | | X | X | X |
| Гематология | | X | | X | | X | X | X | | X | | X | X | | |
| Панель свертывания крови (АРТТ/РТ) | | | | | | X | | X | | | | | X | | |
| Гемолитический анализ компонента (CH50) ²³ | | X | | X | | X | X | X | | X | | X | X | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|---|---|---|--|---|--|---|---|---|---|
| Общий C5 ²³ | | X | | X | | X | X | X | | X | | X | X | | |
| Общие уровни компонентов комплемента C3 и C4 | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Биомаркеры тромбоза ²⁴ | | | | | | X | | X | | | | | X | | |
| sC5b-9 (плазма); C5a (плазма и моча) ²³ | | | | | | X | | X | | X | | | X | | |
| Буккальный мазок для выделения ДНК (необязательно) ²⁵ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Будущие биомедицинские исследования (необязательно, только для массы тела >20 кг) | | X | | X | | X | | X | | | | | X | | |
| Образцы для концентрации лекарственного средства и ADA | | | | | | | | | | | | | | | |
| Образец для концентрации позелимаба ^{23, 27} | | X | | X | | X | X | X | | X | | X | X | X | X |
| Образец для ADA ^{23,27} | | | | | | X | | X | | | | | X | X | X |

EOT=Окончание анализа TX

EOS=Окончание исследования

ET=Раннее прекращение

CGIS=Общее клиническое впечатление о тяжести

CGIC=Общее клиническое впечатление об изменении

PT=Протромбиновое время

APTT=Активированное частичное тромбопластиновое время

BITSS=Брюссельская шкала оценки стула для новорожденных и детей раннего возраста

BSFS=Бристольская шкала формы стула

mBSFS-C=Модифицированная Бристольская шкала формы стула для детей

ADA=антитело против лекарственного средства

PedsQL=Педиатрический опросник качества жизни

1. Период лечения составляет от первой дозы на неделе 0 до последней дозы на неделе 103. Все осмотры в таблице расписания событий представляют собой обязательные

осмотры в клинике, и не отражают расписание дозирования, которое является еженедельным. Процедуры в исследовании в пределах каждого осмотра можно проводить на различные сутки, в пределах указанного окна осмотра.

2. Включая анамнез анализа мутаций в гене *CD55* и по необходимости, анализа белка *CD55*, подтвержденных посредством проточной цитометрии или Вестерн-блоттинга, соответственно. Если эти данные являются недоступными, образец крови можно собирать, по необходимости, для анализа.

3. Включая анамнез инфузий альбумина и предшествующих тромбоэмболических событий, с момента рождения

4. Включая анамнез введения экулизумаба.

5. Данные для альбумина, общего белка, общего иммуноглобулина, включая все, что доступно с момента рождения пациента и далее.

6. Для всех пациентов необходима противоменингококковая, противопневмококковая вакцинация и вакцинация против *H. influenzae*, либо до исследования, либо во время скрининга, в соответствии с местной доступностью и практическими руководствами.

7. Пациентам следует рекомендовать профилактику инфекции *Neisseria gonorrhoea*, и регулярное тестирование следует рекомендовать подверженным риску пациентам, по необходимости. Оценка факторов риска должна быть основана на местной практике или национальных руководствах. Исследователь должен провести его/ее собственную оценку риска (и, при необходимости, консультацию с другим поставщиком медицинских услуг), чтобы определить, подвержен ли пациент риску, что может привести к дополнительным организационным действиям для предотвращения, тестирования и лечения *Neisseria gonorrhoea*. Тестирование и лечение необходимо проводить в соответствии с местной практикой/национальными руководствами. Общие профилактические меры включают воздержание и использование презерватива. Дополнительные профилактические меры необходимо рассматривать на основании местной практики или национальных руководств.

8. Скрининг посредством кожного теста туберкулина или анализа высвобождения Т-клетками интерферона-гамма можно осуществлять в соответствии с местными практикой или руководством, по решению исследователя.

9. Пациенты (и лица, осуществляющие уход, по необходимости), должны проходить беседу для сбора концептуальной информации при скрининге и беседу после окончания исследования во временной точке из числа первичных конечных точек, в качестве части оценки клинических исходов.

10. Противоменингококковая вакцинация является необходимой, и ежесуточный пероральный профилактический антибиотик является рекомендованным.

11. IV нагрузочная доза.

12. Подкожное дозирование, подлежащее еженедельному введению либо в исследовательском центре, либо в медицинских учреждениях местной общины, близких для пациента, либо на дому. Еженедельное дозирование не отмечено в качестве осмотров в

этой таблице SOE. Последнюю дозу исследуемого лекарственного средства вводят на неделе 103.

13. Только для пациентов в возрасте между 8 и 20 лет.
14. Пациенты начинают заполнение эл.-дневника, регистрирующего опорожнения кишечника и консистенцию стула, по меньшей мере за 7 суток до осмотра в исходной точке.
15. При присутствии лицевого или периферического отека, или асцитов, оценка должна сопровождаться клинической фотографией, по доступности.
16. Включая все доступные ретроспективные данные роста и массы с момента рождения.
17. Сбор всей доступной информации, относящейся к датам предшествующих госпитализаций с момента рождения.
18. Включая новые тромбозы и расширение существующих тромбозов.
19. Общий белок и альбумин тестируют в этой панели. При тестировании можно использовать либо наборы для взрослых, либо педиатрические наборы малого объема, как указано в руководстве или инструкции к набору. Если пациента подвергают IV инфузии альбумина, эту панель следует заполнять либо до инфузии, либо через 2 недели после инфузии.
20. Образцы для лабораторного тестирования можно собирать при осмотрах, в соответствии с таблицей расписания событий.

Образцы для гематологии, химии (за исключением общего C5, CH50 sC5b-9 и C5a), исследования мочи и тестирования на беременность можно анализировать в местной/центральной лаборатории. Другое тестирование можно осуществлять в центральной или специализированной лаборатории, как указано в плане организационных действий для отбора образцов. Подробные инструкции для сбора образцов крови приведены в плане организационных действий для отбора образцов, предоставленном центрам в клиническом исследовании.

Биохимический анализ крови

| | | |
|----------|--------------------------------------|---|
| Натрий | Общий белок, сывороточный альбумин | Общий билирубин |
| Калий | Креатин (eGFR) | Общий холестерин ((липопротеин низкой плотности [LDL] и липопротеин высокой плотности [HDL])) |
| Хлорид | Азот мочевины в крови (BUN)/Мочевина | Триглицериды |
| Кальций | Аспаратаминотрансфераза | Мочевая кислота |
| Глюкоза | Аланинаминотрансфераза | Креатинкиназа |
| Альбумин | Щелочная фосфатаза | |

Магний

Лактатдегидрогеназа

Липиды и глюкозу натошак следует получать при осмотре в исходной точке и осмотрах на неделях 12 и 24, если возможно

Панель липидов (натошак)

Общий холестерин (LDL и HDL)

Триглицериды

Панель иммуноглобулинов крови

Общий Ig, IgG, IgM, IgA

Панель микроэлементов

Витамин B12, фолат, железо, железосвязывающая способность, ферритин

Гематологическая панель

Гемоглобин

Гематокрит

Эритроциты

Лейкоциты

Показатели красных кровяных клеток

Количество тромбоцитов

Количество ретикулоцитов

Дифференциальные:

Нейтрофилы

Лимфоциты

Моноциты

Базофилы

Эозинофилы

Панель свертывания крови

PT/aPTT (PT/aPTT Протромбиновое время/активированное частичное тромбопластиновое время)

Исследование мочи

Глюкоза

Белок - Примечание: если белок составляет ++ или более, тогда отразить соотношение белок/креатинин в моче

Кровь - Примечание: если кровь составляет ++ или более, тогда отразить микроскопию

Другие лабораторные тесты

Другие лабораторные тесты могут включать:

Гемолитический анализ комплемента (CH50)

Альфа-1-антитрипсин

Тест на беременность: тестирование беременности по хорионическому гонадотропину человека в сыворотке, тестирование беременности по моче

Сбор образцов описан отдельно для образцов для концентрации лекарственного средства, ADA и исследовательских биомаркеров

21. См. панель иммуноглобулинов крови.

22. В соответствии с местной практикой в стране проведения исследования, тест на беременность (по хорионическому гонадотропину человека в моче) является обязательным для всех женщин с возраста полового созревания, или для замужних женщин и, по решению исследователя, для незамужних женщин с возраста полового созревания.

23. Интенсивность отбора образцов крови для этих анализов можно уменьшать, если необходимо соответствовать местным ограничениям объема отбора крови, специфическим для массы тела. Расписание отбора крови в таблице SOE разработано для пациентов с массой тела, равной или более чем 20 кг. Ожидают, что для пациентов с массой ниже 20 кг необходимо уменьшение интенсивности отбора крови. Отдельное расписание отбора крови может быть предоставлено для пациентов с массой тела между 10 кг и 20 кг в руководстве для манипуляции с образцами. Для пациентов с массой тела менее 10 кг, порядок приоритета отборов крови может быть предоставлен в руководстве для манипуляции с образцами или в инструкции к набору, и образцы следует отбирать в этом порядке, пока не будет достигнут предел объема. Наибольший приоритет имеет химическая панель, за которой следуют общий анализ крови и концентрация лекарственного средства.

24. Может включать D-димер, F(1+2).

25. Образец следует собирать при осмотре в исходной точке, но можно собирать в любое время.

26. Наборы могут быть предоставлены местно, так что химическую панель можно получать местно для пациента без необходимости осмотра в клиническом центре.

27. Образцы для концентрации лекарственного средства и ADA следует собирать до введения исследуемого лекарственного средства. В случае любого SAE или любого AESI анафилактических реакций или системных аллергических реакций, которые связаны с исследуемым лекарственным средством и требуют лечения, или тяжелых реакций в участке инъекции, длящихся более чем 24 часов, образцы для концентрации лекарственного средства и ADA можно собирать во время или около начала события для любого дополнительного анализа.

28. В случае, если образец от пациента является положительным в анализе ADA для позелимаба на неделе 12 или в первой анализированной временной точке, РК образец недели 4 можно анализировать в анализе ADA, при условии, что присутствует достаточный объем.

29. Период скрининга может быть расширен до приблизительно 10 недель для пациентов с уважительными обстоятельствами.

COVID-19

В свете чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, связанной с COVID-19, продолжение проведения и наблюдения клинического исследования может требовать воплощения временных или альтернативных механизмов. Примеры таких механизмов могут включать, но без ограничения, любое из следующего: телефонный контакт, виртуальные осмотры, телемедицинские осмотры, совещания в режиме онлайн, неинвазивные устройства дистанционного мониторинга, использование локаций местной клиники или лабораторий и осмотры на дому квалифицированным персоналом. Кроме того, недопустимы никакие разрешения на отклонение от критериев регистрации для протокола из-за COVID-19. Все используемые временные механизмы и отклонения от запланированных процедур в исследовании из-за COVID-19 должны быть

документированы как связанные с COVID-19 и могут продолжать действовать только на протяжении длительности чрезвычайной ситуации в области здравоохранения.

Результаты

Пациенты, которых подвергали режиму дозирования позелимаба, достигали улучшений для альбумина, общего белка, витамина B12, тромбоцитов, фекального a1AT, отека лица, отека конечностей, некоторого предположительного улучшения для показателей боли в области живота и частоты опорожнения кишечника; и предварительных показателей уменьшения суток госпитализации и уменьшения использования стероидов.

Альбумин и общий белок. SHAPLE характеризуется потерей сывороточного белка, такого как альбумин, в желудочно-кишечном тракте, приводящей к гипопроteinемии, которая может осложняться отеком, асцитами, плевральными и перикардальными выпотами, и недостаточностью питания. У здоровых индивидуумов, потеря белка через эпителий кишечника играет только незначительную роль в метаболизме общего белка. Потеря белка в желудочно-кишечном тракте (GI) при SHAPLE может затрагивать вплоть до 60% общего пула альбумина. Для пациентов, подвергаемых режиму введения позелимаба, показаны более нормальные уровни сывороточного альбумина и общего белка, что позволяет предполагать облегчение потери белка в GI. Вскоре после начала лечения, уровни альбумина улучшались (увеличивались до или выше нижнего предела нормы (LLN)) и оставались равными или выше LLN во всех измеренных временных точках (фигура 28(a)). Мониторинг уровней альбумина для каждого пациента до лечения показало, что уровни альбумина были ретроспективно ниже нормы (фигура 28(b)-(e)). Кроме того, вскоре после начала лечения, уровни общего белка улучшались (увеличивались до значений между нижним пределом нормы (LLN) и верхним пределом нормы (ULN)), и оставались в рамках этого нормального диапазона во всех измеренных временных точках (фигура 29).

Витамин B12. Мальабсорбцию и недостаточность витаминов, таких как B12, наблюдали при энтеропатии с потерей белка. Уровни витамина B12 у пациентов, подвергаемых режиму введения позелимаба, улучшались с течением времени. Это, возможно, обусловлено облегчением мальабсорбции в GI у пациентов с SHAPLE. Этим пациентам не подвергали восполнению витамина B12. Вскоре после начала лечения, уровни витамина B12 улучшались, и увеличенные уровни сохранялись во всех измеренных временных точках (фигура 30).

Тромбоциты. Избыточная активация комплемента может приводить к индукции каскада свертывания крови. Потеря GPI-заякоренных ингибирующих белков комплемента, таких как CD55, может приводить к опосредованному терминальной активацией комплемента гемолизу с вторичным тромботическим риском. Действительно, пациенты с SHAPLE имеют увеличенный риск тромбоза. Пациенты, подвергаемые режиму введения позелимаба, получают преимущество от уменьшения количества тромбоцитов. Вскоре после начала лечения, количества тромбоцитов уменьшались и оставались на более низких уровнях во всех измеренных временных точках (фигура 31).

Фекальный альфа-1-антитрипсин. Альфа-1-антитрипсин (A1A) является устойчивым к деградации посредством пищеварительных ферментов и, таким образом, его используют в качестве эндогенного маркера присутствия белков крови в кишечном тракте. Для пациентов, подвергаемых режиму введения позелимаба, показаны уменьшения A1A. Вскоре после начала лечения, концентрация фекального альфа-1-антитрипсина уменьшалась у каждого пациента и оставалась на более низких уровнях во всех измеренных временных точках (фигура 32).

Лицевой и периферический отек. SHAPLE характеризуется избыточной потерей сывороточных белков в желудочно-кишечном тракте. Это приводит к уменьшенным уровням сывороточных белков, что, если является тяжелым, вызывает потерю жидкости из внутрисосудистого пространства и отек. Существовало доказательство облегчения отека у пациентов, подвергаемых режиму введения позелимаба. Вскоре после начала лечения, тяжесть (степень) лицевого и периферического отека, как правило, уменьшалась у пациентов и оставалась на более низких уровнях во всех измеренных временных точках (фигура 33 и фигура 34).

Частота опорожнения кишечника. Пациенты, страдающие заболеванием SHAPLE, как правило, имеют диарею и избыточную частоту опорожнения кишечника. Эти факторы оказывают значительное влияние на качество жизни пациента и могут приводить к вторичным медицинским состояниям, таким как нарушения баланса витаминов или электролитов. Существовало доказательство, что пациенты, подвергаемые режиму введения позелимаба, достигали улучшения частоты опорожнения кишечника. Вскоре после начала лечения присутствовали предварительные показатели уменьшения частоты опорожнений кишечника у пациентов (фигура 35).

Настоящее изобретение, таким образом, относится к способам:

- Увеличения уровня сывороточного альбумина, или уменьшения его потери через GI тракт;
- Увеличения уровня общего сывороточного белка, или уменьшения его потери через GI тракт;
- Увеличения уровня в сыворотке витамина (например, витамина B12), например, в отсутствие восполнения такого витамина, или его абсорбции в GI;
- Уменьшения количества тромбоцитов или уменьшения активации каскада свертывания крови, или уменьшения встречаемости тромботических событий (например, сердечного приступа, инсульта);
- Уменьшения потери альфа-1-антитрипсина через GI тракт;
- Лечения или предотвращения отека (например, лицевого или периферического);
- Уменьшения частоты опорожнений кишечника, или лечения или предотвращения диареи;
- Лечения или предотвращения боли в области живота;
- Уменьшения применения стероидов (например, кортикостероидов, таких как кортизон, гидрокортизон или преднизон);

- Уменьшения встречаемости госпитализации; у пациента с ассоциированным с C5 заболеванием, таким как заболевание SHAPLE, посредством введения пациенту,

- (i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, позелимаба) внутривенно (IV); затем

- (ii) одной или более доз (например, еженедельных доз) приблизительно 800 мг антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, подкожно (SC);

или

- (i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5 (например, позелимаба) внутривенно (IV); затем

- (ii) одной или более доз (например, еженедельных доз) антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, подкожно (SC), в соответствии со следующим:

- для массы тела (BW) < 10 кг: 125 мг;
- для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: 200 мг;
- для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: 350 мг;
- для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: 500 мг; и
- для $BW \geq 60$ кг: 800 мг.

Содержание всех цитируемых в настоящем описании ссылок приведено в качестве ссылки в той же степени, как если бы было конкретно и индивидуально указано, что содержание каждой индивидуальной публикации, записи в базах данных (например, последовательностей в Genbank или записей GeneID), патентной заявки или патента, приведено в качестве ссылки. Это утверждение о включении в качестве ссылки предназначено заявителями, чтобы относиться ко всем без исключения индивидуальным публикациям, записям в базах данных (например, последовательностям в Genbank или записям GeneID), патентным заявкам или патентам, каждое из которых явно указано, даже если такое цитирование не примыкает непосредственно к объявленному утверждению о включении в качестве ссылки. Включение объявленных утверждений о включении в качестве ссылки, если они присутствуют, в описание, никаким образом не ослабляет этого общего утверждения о включении в качестве ссылки. Цитирование ссылок в настоящем описании как не предназначено в качестве признания того, что ссылка относится к предшествующему уровню техники, так и не составляет какого-либо признания относительно содержания или даты этих публикаций или документов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с С5, или его фармацевтического состава, субъекту, страдающему ассоциированным с С5 заболеванием, включающий введение, в организм субъекта, одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка внутривенно; и, необязательно, одной или более доз антигенсвязывающего белка или его фармацевтического состава подкожно.

2. Способ введения антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с С5, или его фармацевтического состава, субъекту, включающий введение, в организм субъекта,

(i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем

(ii) одной или более доз приблизительно 800 мг антигенсвязывающего белка, подкожно (SC);

или,

(i) одной или более доз приблизительно 30 мг/кг антигенсвязывающего белка внутривенно (IV); затем

(ii) одной или более доз антигенсвязывающего белка, подкожно (SC), в соответствии со следующим:

- для массы тела (BW) < 10 кг: 125 мг;

- для $BW \geq 10$ кг и < 20 кг: 200 мг;

- для $BW \geq 20$ кг и < 40 кг: 350 мг;

- для $BW \geq 40$ кг и < 60 кг: 500 мг; и

- для $BW \geq 60$ кг: 800 мг.

3. Способ по любому из пп. 1-2, где субъект представляет собой человека.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где подкожные дозы вводят один раз в неделю.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где вводят только однократную внутривенную дозу.

6. Способ по любому из пп. 4-5, где указанные еженедельные дозы вводят приблизительно через 7 суток, 7 суток (± 1 сутки), 7 суток (± 2 суток) или 7 суток (± 3 суток) после непосредственно предшествующей дозы.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где субъект страдает ассоциированным с С5 заболеванием.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где подкожные дозы вводят субъекту с использованием предварительно заполненного шприца.

9. Способ лечения или предотвращения энтеропатии с потерей белка с недостаточностью CD55 у нуждающегося в этом субъекта посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с С5, который содержит одну или более, выбранных из группы, состоящей из:

(27) HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 306, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 314, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(28) HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 322, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 330, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

и

(29) HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 338, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 346, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3.

10. Способ лечения или предотвращения ассоциированного с C5 заболевания или уменьшения активности компонента комплемента C5, у субъекта, включающий введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, субъекту, посредством способа по любому из пп. 1-8.

11. Способ по п.10, где активность C5 комплемента уменьшают на приблизительно 95-100%, как измерено посредством анализа CH50 опосредованного комплементом лизиса эритроцитов овцы.

12. Способ по любому из пп. 10-11, где ассоциированное с C5 заболевание представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH).

13. Способ по любому из пп. 10-11, где ассоциированное с C5 заболевание представляет собой энтеропатию с потерей белка, с недостаточностью CD55 (заболевание SHAPLE).

14. Способ по любому из пп. 10-11, где ассоциированное с C5 заболевание представляет собой:

синдром дыхательной недостаточности у взрослых; связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (AMD); аллергию; синдром Альпорта; болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (ALS); антифосфолипидный синдром (APS); астму; атеросклероз; атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS); аутоиммунное заболевание; аутоиммунную гемолитическую анемию (АНА); баллонную ангиопластику; бронхоспазм; буллезный пемфигоид; ожоги; гломерулопатию С3; синдром повышенной проницаемости капилляров; сердечно-сосудистое нарушение; катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS); цереброваскулярное нарушение; заболевание SHAPLE (недостаточность CD55 с гиперактивацией комплемента, ангиопатическим тромбозом и энтеропатией с потерей белка); химический ожог; хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); болезнь холодовых агглютининов (CAD); повреждение ткани роговицы и/или сетчатки; болезнь Крона; болезнь Дегоса; болезнь плотных депозитов (DDD); дерматомиозит; диабет; диабетическую ангиопатию; диабетический отек желтого пятна (DME); диабетическую нефропатию; диабетическую ретинопатию; дилатационную кардиомиопатию; нарушение с ненадлежащей или нежелательной активацией комплемента; диспноэ; эклампсию; эмфизему; буллезный эпидермолиз; эпилепсию;

вызванное фиброгенной пылью заболевание; обморожение; географическую атрофию (GA); гломерулонефрит; гломерулопатию; синдром Гудпасчера; болезнь Грэйвса; синдром Гийена-Барре; тиреоидит Хашимото; осложнения при гемодиализе; синдром гемолиза - увеличения активности печеночных ферментов - и низкого количества тромбоцитов (HELLP); гемолитическую анемию; гемофтиз; нефрит при пурпуре Геноха-Шенлейна; наследственный ангиоотек; сверхострое отторжение аллотрансплантата; пневмонит гиперчувствительности; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP); IgA-нефропатию; болезнь иммунных комплексов; васкулит иммунных комплексов; ассоциированное с иммунными комплексами воспаление; инфекционное заболевание; воспаление, вызванное аутоиммунным заболеванием; воспалительное нарушение; наследственную недостаточность CD59; повреждение из-за инертной пыли и/или минералов; индуцированную интерлейкином-2 токсичность в ходе терапии IL-2; ишемически-реперфузионное повреждение; болезнь Кавасаки; заболевание или нарушение легких; волчаночный нефрит; мембранопролиферативный гломерулонефрит; мембранопролиферативный нефрит; реперфузию брыжеечной артерии после реконструкции аорты; мезентеральное/энтеральное сосудистое нарушение; мультифокальную моторную нейропатию (MMN); рассеянный склероз; миастению; инфаркт миокарда; миокардит; неврологическое нарушение; оптиконевромиелит; ожирение; глазной ангиогенез; глазную неоваскуляризацию, затрагивающую хороид; вызванное органической пылью заболевание; паразитарное заболевание; болезнь Паркинсона; пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH); слабоиммунный васкулит; пемфигус; чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA); нарушение периферических сосудов; пневмонию; состояние после ишемии-реперфузии; постперфузионный синдром при сердечно-легочном шунтировании; постперфузионный синдром при почечном шунтировании; преэклампсию; прогрессирующую почечную недостаточность; пролиферативный нефрит; протеинурическое заболевание почек; псориаз; легочную эмболию; пульмонарный фиброз; инфаркт легкого; легочный васкулит; рецидивирующую потерю плода; повреждение почек; ишемию почек; ишемически-реперфузионное повреждение почек; реноваскулярное нарушение; рестеноз после стентирования; ревматоидный артрит (RA); ротационную атерэктомию; шизофрению; сепсис; септический шок; SLE нефрит; связанное с курением повреждение; повреждение спинного мозга; спонтанную потерю плода; инсульт; системный воспалительный ответ на сепсис; системную красную волчанку (SLE); ассоциированный с системной красной волчанкой васкулит; болезнь Такаясу; термальное повреждение; тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (TTP); травматическое повреждение головного мозга; диабет типа I; типичный гемолитический уремический синдром (tHUS); увеит; васкулит; васкулит, ассоциированный с ревматоидным артритом; венозную газовую эмболию (VGE); и/или отторжение ксенотрансплантата.

15. Способ поддержания концентрации по меньшей мере приблизительно 100 мг/л антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5,

в сыворотке субъекта и/или поддержания по меньшей мере 80% супрессии гемолиза в сыворотке субъекта, включающий введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, субъекту, посредством способа по любому из пп. 1-8.

16. Способ по п.15, где субъект страдает ассоциированным с C5 заболеванием.

17. Способ по любому из пп. 15-16, где гемолиз является таким, как измерено *in vitro* в анализе CH50 и/или AH50.

18. Способ:

- нормализации и/или увеличения уровня сывороточного альбумина или уменьшения его потери через желудочно-кишечный тракт;

- увеличения уровня общего сывороточного белка или уменьшения его потери через желудочно-кишечный тракт;

- увеличения уровня в сыворотке витамина B12 или его желудочно-кишечной абсорбции;

- уменьшения количества тромбоцитов или уменьшения активации каскада свертывания крови, или уменьшения встречаемости тромботических событий;

- уменьшения потери альфа-1-антитрипсина через желудочно-кишечный тракт;

- лечения или предотвращения лицевого и/или периферического отека;

- уменьшения частоты опорожнений кишечника;

- лечения или предотвращения диареи;

- лечения или предотвращения боли в области живота;

- уменьшения применения кортикостероидов; и/или

- уменьшения встречаемости госпитализации;

или

уменьшения терапевтических вмешательств,

у субъекта, страдающего энтеропатией с потерей белка с недостаточностью CD55, включающий введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, субъекту, посредством способа по любому из пп. 1-8;

где терапевтическое вмешательство представляет собой одно или более, выбранных из группы, состоящей из:

(i) введения кортикостероида;

(ii) введения иммуноглобулина;

(iii) введения альбумина;

(iv) введения лекарственного средства против фактора некроза опухоли альфа;

(v) введения иммуномодулятора;

(vi) введения питательного микроэлемента;

(vii) введение энтеральной или парентеральной добавки;

(viii) введения антикоагулянта;

(ix) введение антибиотика; и

(x) введения антитромбоцитарного средства.

19. Способ по п.18 для увеличения уровня сывороточного альбумина на по меньшей мере 1 г/дл и/или для нормализации сывороточного альбумина до от приблизительно 3,5 до приблизительно 5,5 г/дл.

20. Способ уменьшения уровней в сыворотке лактатдегидрогеназы (LDH), внутрисосудистого гемолиза и/или необходимости трансфузий эритроцитов у субъекта, страдающего пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), включающий введение антагонистического антигенсвязывающего белка, который специфически связывается с C5, субъекту, посредством способа по любому из пп. 1-8.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где:

(i) субъект имеет уровень в сыворотке лактатдегидрогеназы (LDH) $\geq 2 \times$ верхнего предела нормы (ULN);

(ii) субъект имеет PNH-гранулоцитов (полиморфноядерных [PMN])) $>10\%$;

(iii) субъект имеет гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл;

(iv) субъект страдает диареей;

(v) субъект страдает рвотой;

(vi) субъект страдает болью в области живота;

(vii) субъект страдает периферическим или лицевым отеком;

(viii) субъект страдает эпизодом инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией или тромбоэмболическим событием;

(ix) субъект страдает утомляемостью;

(x) субъект страдает гемоглобинурией;

(xi) субъект страдает затруднением дыхания (диспноэ);

(xii) субъект страдает анемией;

(xiii) субъект страдает основным неблагоприятным сосудистым событием в анамнезе;

(xiv) субъект страдает дисфагией; и/или

(xv) субъект страдает эректильной дисфункцией.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где

(i) субъект имеет двухаллельную мутацию потери функции в *CD55*;

(ii) субъект имеет двухаллельную мутацию потери функции в *CD55*, которая представляет собой мутацию сдвига рамки считывания; миссенс-мутацию, мутацию участка сплайсинга или нонсенс-мутацию;

(iii) субъект имеет гипоальбуминемию меньше или равно 3,2 г/дл сывороточного альбумина;

(iv) субъект страдает диареей;

(v) субъект страдает рвотой;

(vi) субъект страдает болью в области живота;

(vii) субъект страдает периферическим или лицевым отеком;

(viii) субъект страдает эпизодом инфекции с сопутствующей гипогаммаглобулинемией; и/или

(ix) субъект страдает тромботическим событием.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, представляет собой REGN3918 (позелимаб).

25. Способ по любому из пп. 1-24, где субъекту ранее вводили тесидолумаб, экулизумаб и/или равулизумаб.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, содержит:

(1) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(2) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(3) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 34, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(4) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 58, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(5) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 66, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 74, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(6) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 82, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 90, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(7) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 98, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 106, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(8) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 98, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 114, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(9) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 122, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 106, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(23) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 250, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 258, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(24) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 266, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 258, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(25) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 274, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 282, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(26) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 290, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 298, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(27) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 306, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 314, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

(28) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 322, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 330, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

и/или

(29) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 338, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 346, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3;

или

конкурирует за связывание с C5 с антигенсвязывающим белком, выбранным из группы, состоящей из (1)-(29);

или

связывается с таким же эпитопом на C5, как и антигенсвязывающий белок, выбранный из группы, состоящей из (1)-(29).

27. Способ по любому из пп. 1-26, где антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, представляет собой моноклональное антитело, содержащее тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSG
SSNYNPSLKSRAVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 368), или ее варибельную область, или ее HCDR1, HCDR2 и HCDR3;
и,

легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность:
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ
SGVPSRFAGRGS GTDFLT ISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 369), или ее варибельную область, или ее LCDR1, LCDR2 и LCDR3.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где антагонистический антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с C5, доставляют или вводят в сочетании с дополнительным лекарственным средством.

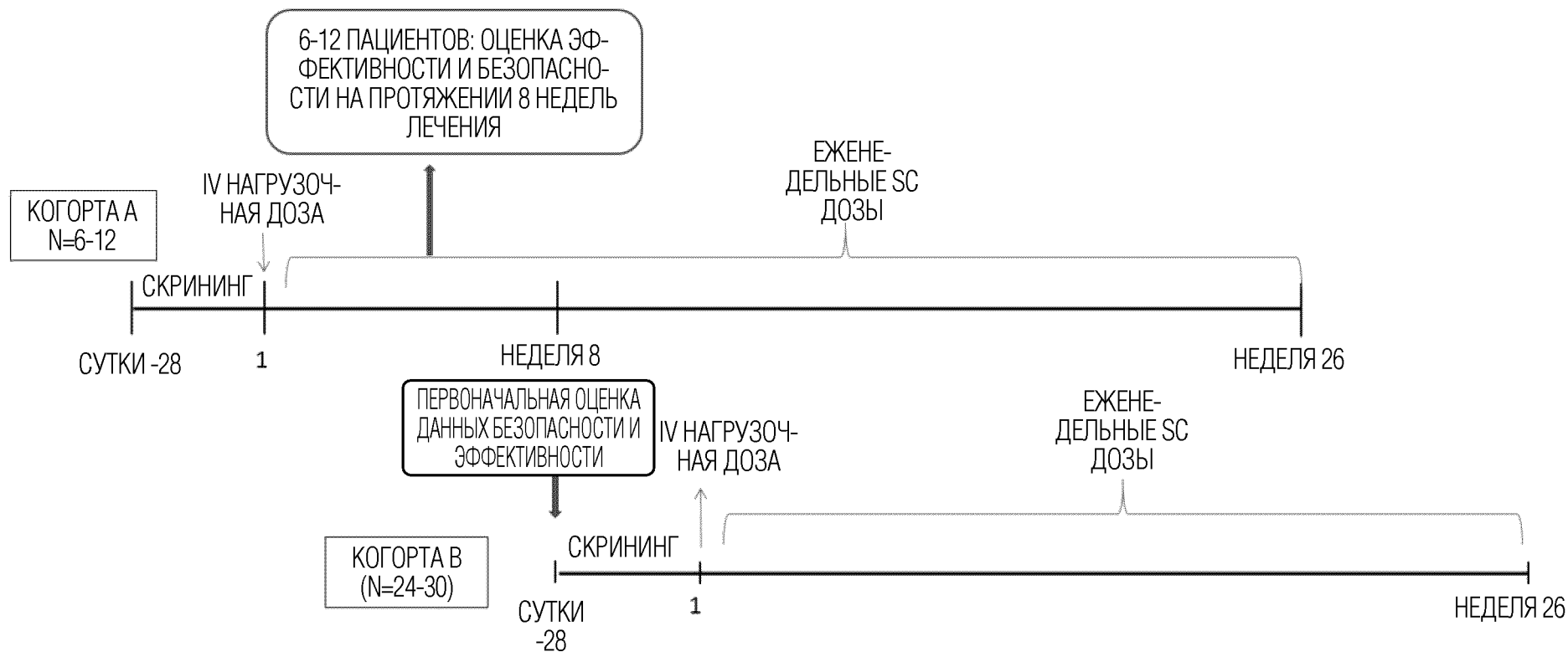
29. Способ по п.28, где дополнительное лекарственное средство представляет собой ацетаминофен, инфузию альбумина, анкрод, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антибиотик (например, пероральный антибиотик), дополнительное антитело, средство против CD20, антикоагулянт, противогрибковое средство, антигипертензивное средство, противовоспалительное лекарственное средство, антиплазмин-a1, противосудорожное средство, противотромботическое средство, средство против TNF-альфа, противовирусное средство, аргатробан, аспирин, биологическое лекарственное средство, бивалирудин, ингибитор С3, кортикостероид, циклоспорин А, дабигатран, дефибротид, Е-аминокапроновую кислоту, энтеральное питание, эритромицин, эритропоэтин, фибринолитическое средство, фолиевую кислоту, фондапаринукс, гепарин, гормонозаместительную терапию, ибупрофен, идрапаринукс, иммуносупрессивное лекарственное средство, инфликсимаб, ингибитор гидроксиметилглутарил-СоА-редуктазы, биологически активную добавку, содержащую железо, лепирудин, уменьшающее уровень липидов средство, сульфат магния, противоменингококковую вакцину, метотрексат, нестероидное противовоспалительное средство (NSAID), олигонуклеотид, парацетамол, парентеральное питание, пенициллин, фениндион, лекарственное средство для предохранения от беременности, простаглицлин, ритуксимаб, ингибитор тромбина, вакцину, винкрестин, витамин и/или варфарин.

30. Способ по п.28, где дополнительное лекарственное средство представляет собой олигонуклеотид, представляющий собой:

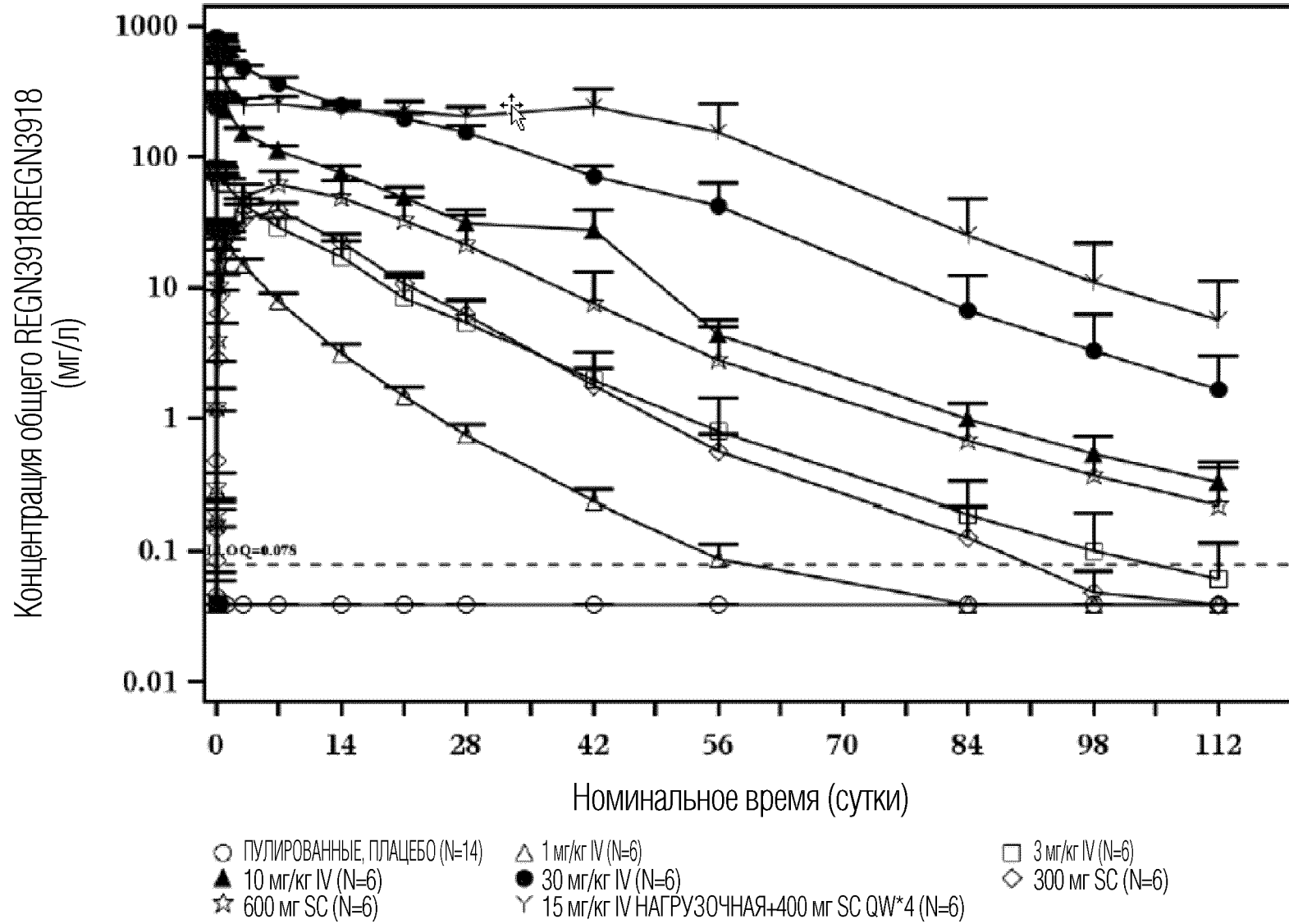
- ДНК-олигонуклеотид,
- РНК-олигонуклеотид,
- одноцепочечный ДНК-олигонуклеотид,
- одноцепочечный РНК-олигонуклеотид,
- двухцепочечный ДНК-олигонуклеотид, или
- двухцепочечный РНК-олигонуклеотид;

необязательно, где олигонуклеотид является конъюгированным с сахаром.

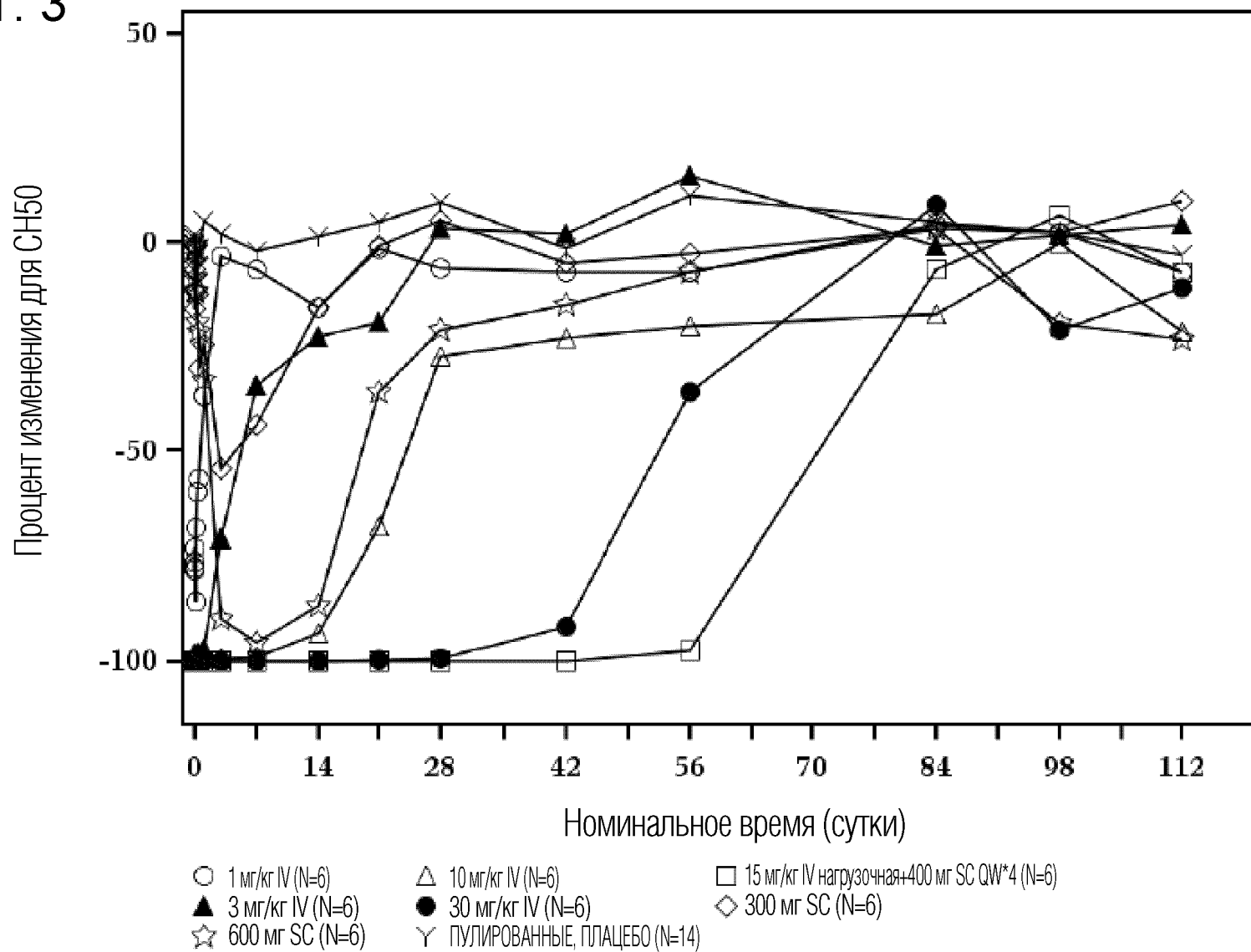
ФИГ. 1



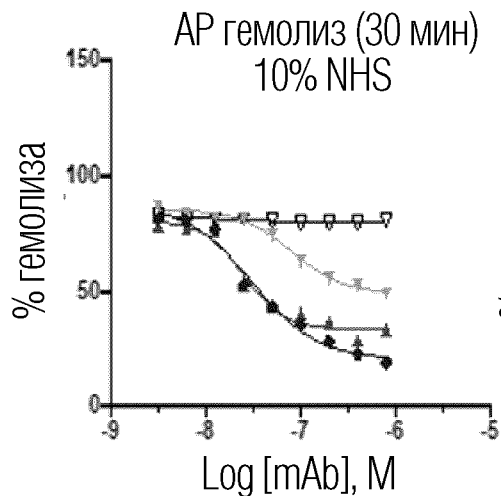
ФИГ. 2



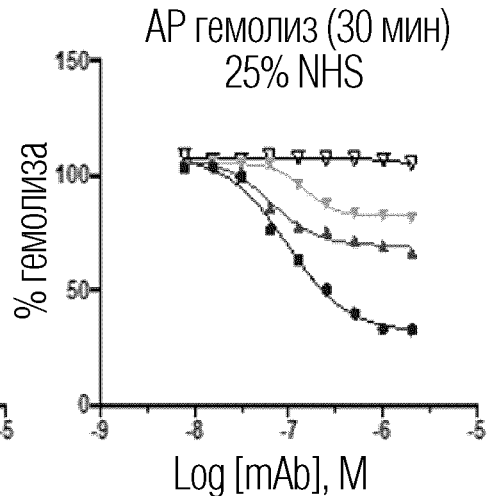
ФИГ. 3



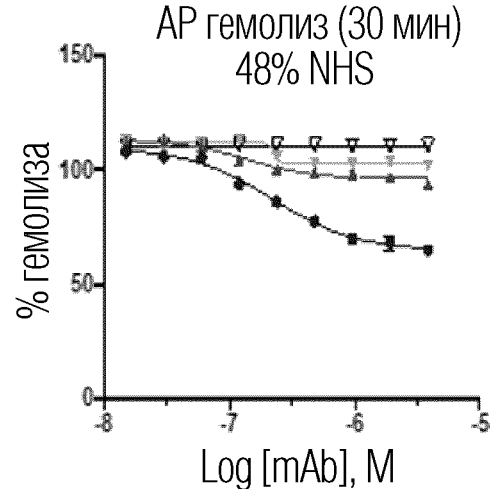
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

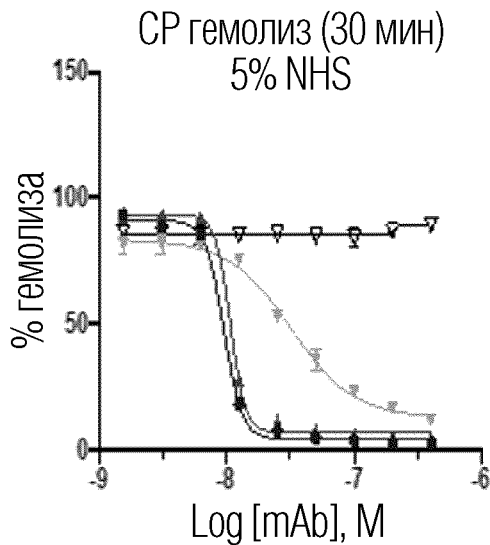


ФИГ. 4С

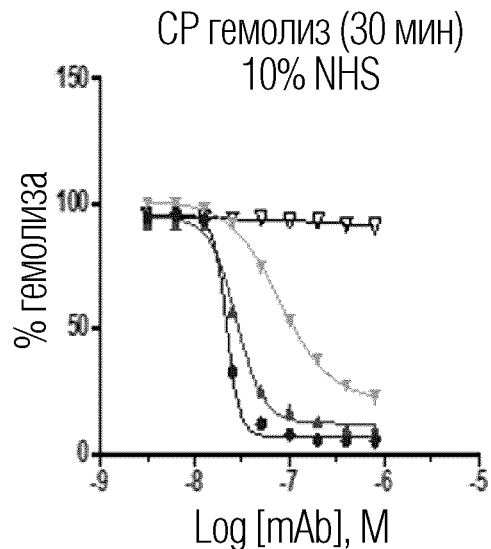


- ◆ ПОЗЕЛИМАБ
- ★ ЭКУЛИЗУМАБ
- ☆ РАВУЛИЗУМАБ
- ▽ КОНТРОЛЬ ИЗОТИПА

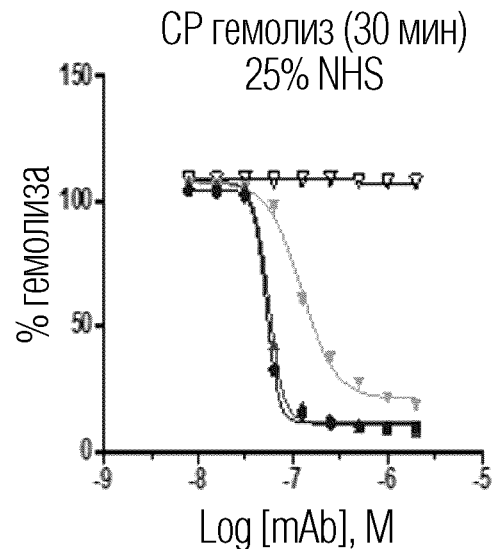
ФИГ. 4D



ФИГ. 4Е

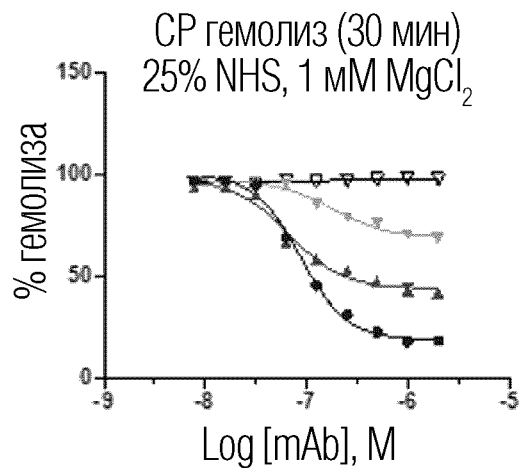


ФИГ. 4F

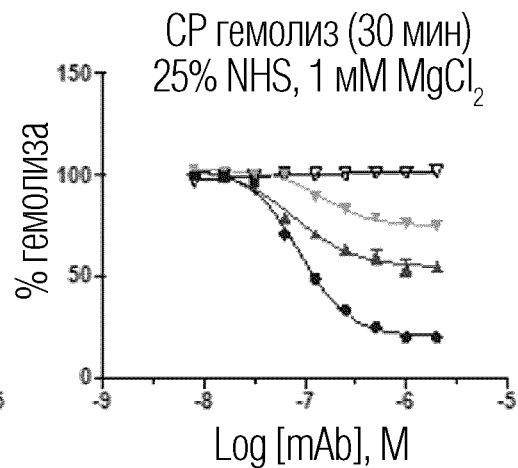


- ◆ ПОЗЕЛИМАБ
- ★ ЭКУЛИЗУМАБ
- ☆ РАВУЛИЗУМАБ
- ▽ КОНТРОЛЬ ИЗОТИПА

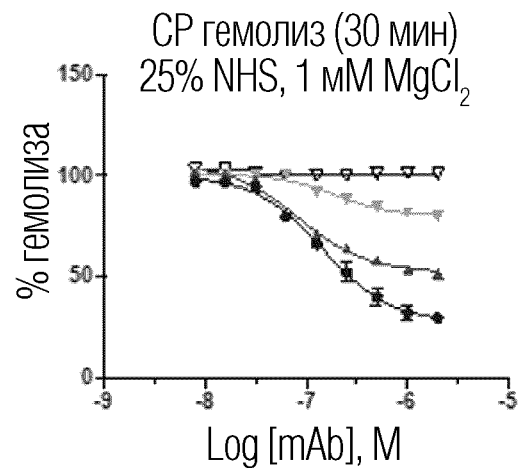
ФИГ. 4G



ФИГ. 4H

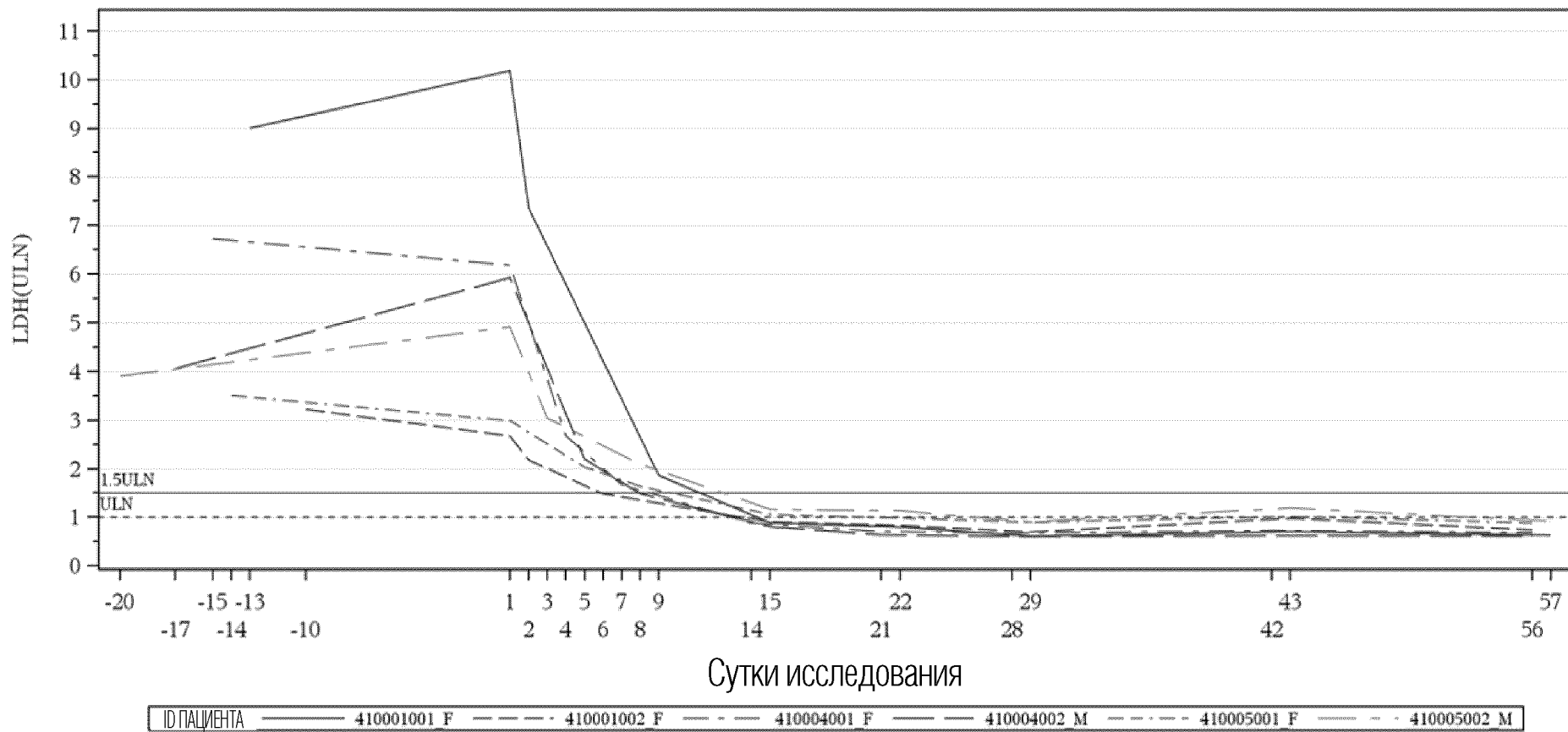


ФИГ. 4I



- ◆ ПОЗЕЛИМАБ
- ▲ ЭКУЛИЗУМАБ
- ▼ РАВУЛИЗУМАБ
- КОНТРОЛЬ ИЗОТИПА

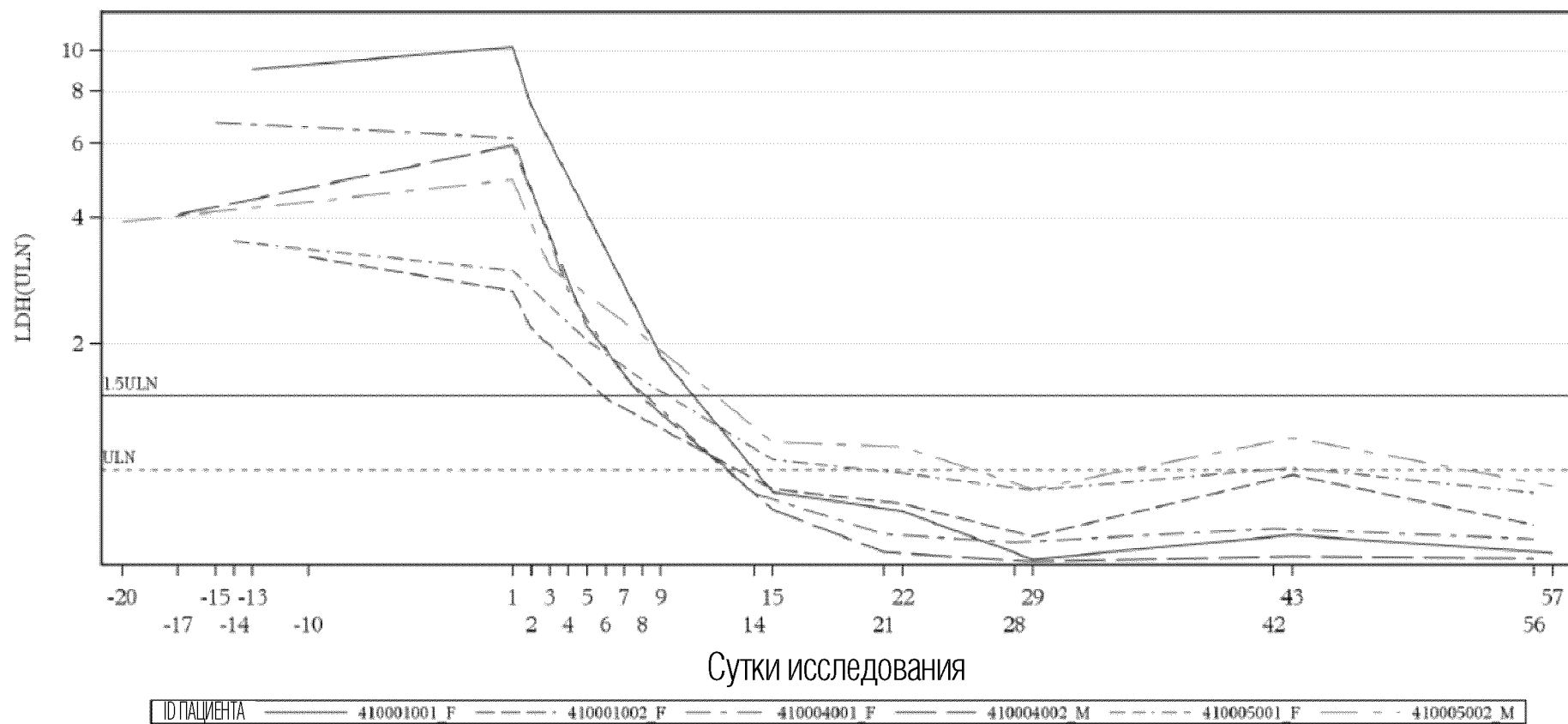
ФИГ. 5



6/53

LDH ULN: 330 для женщин, 281 для мужчин

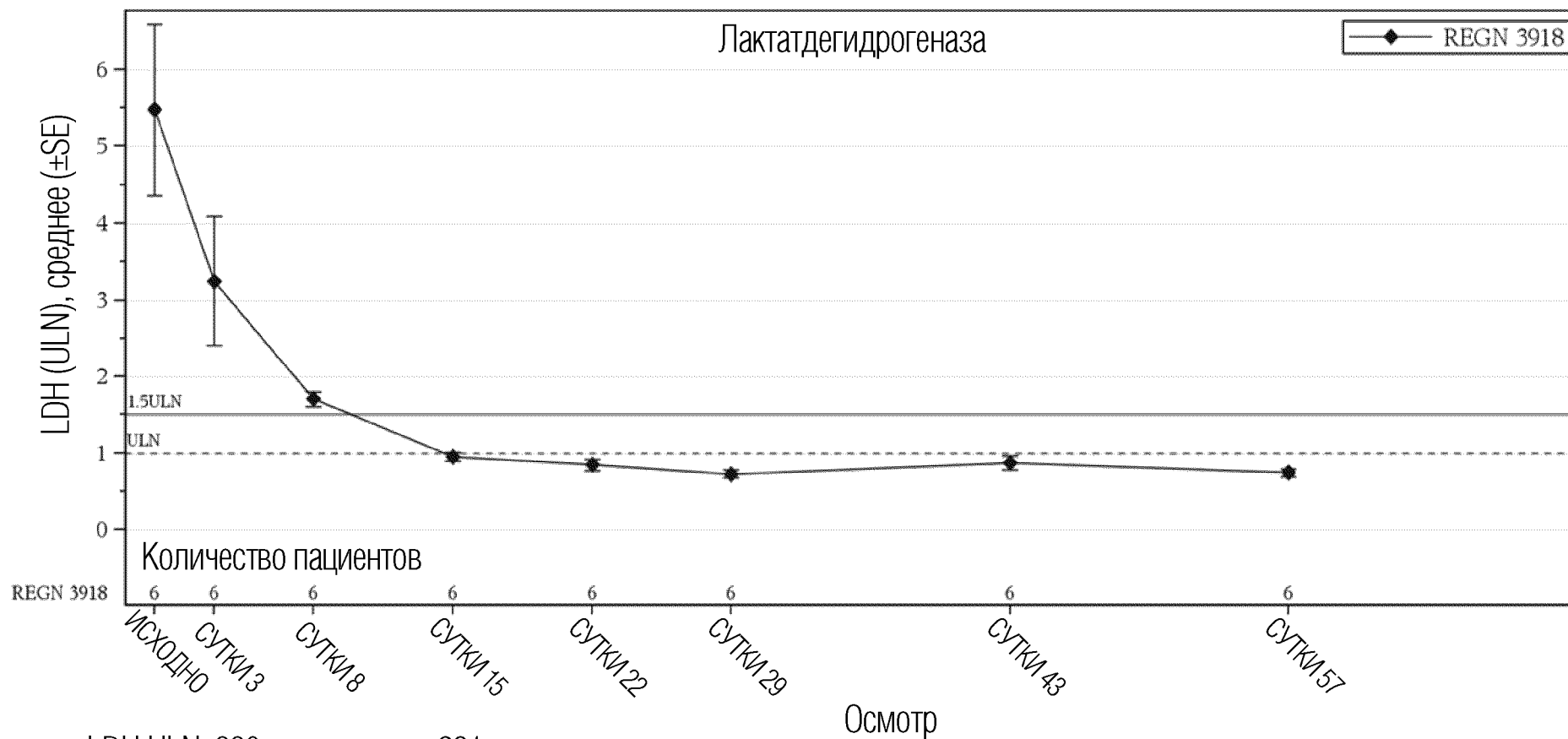
ФИГ. 6



7/53

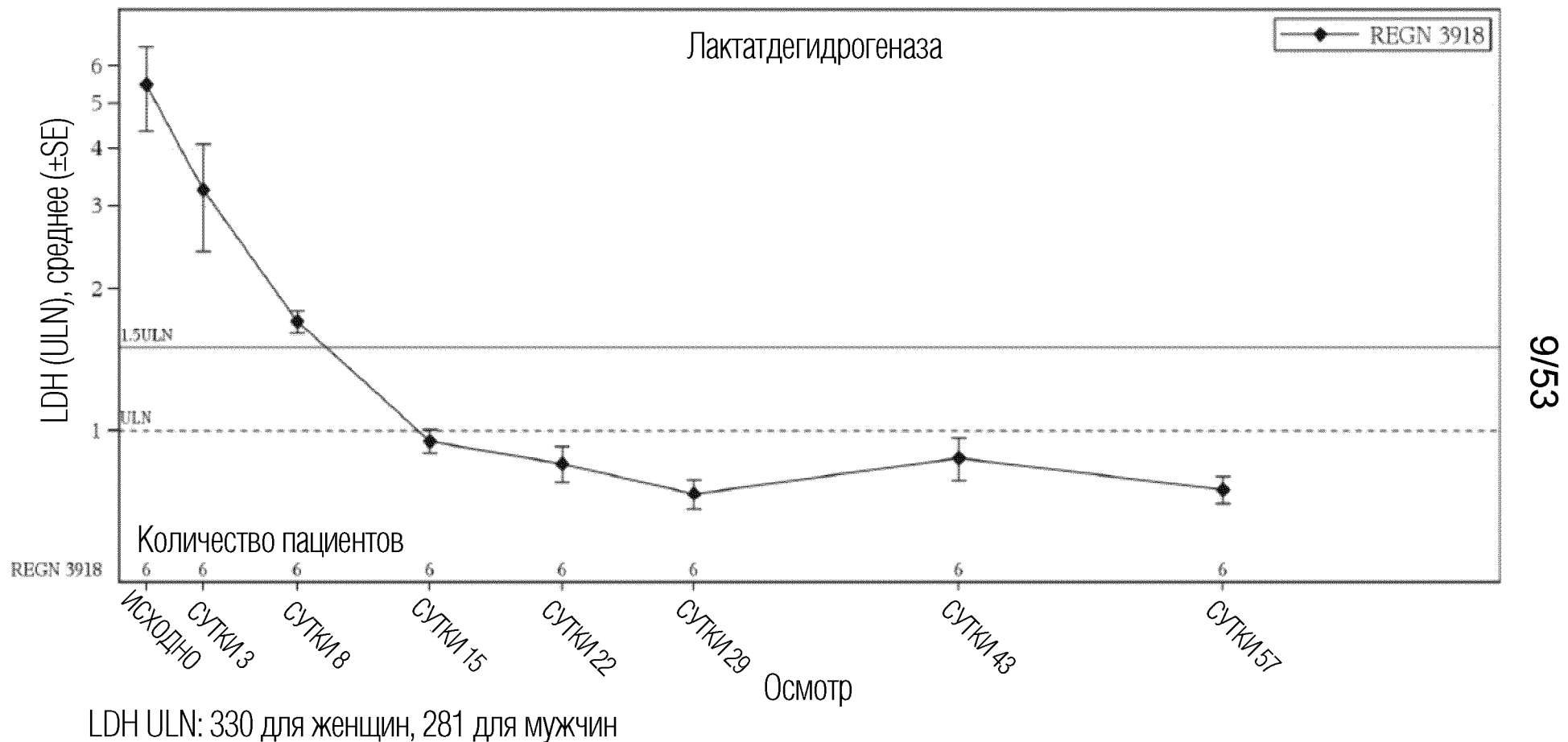
LDH ULN: 330 для женщин, 281 для мужчин

ФИГ. 7

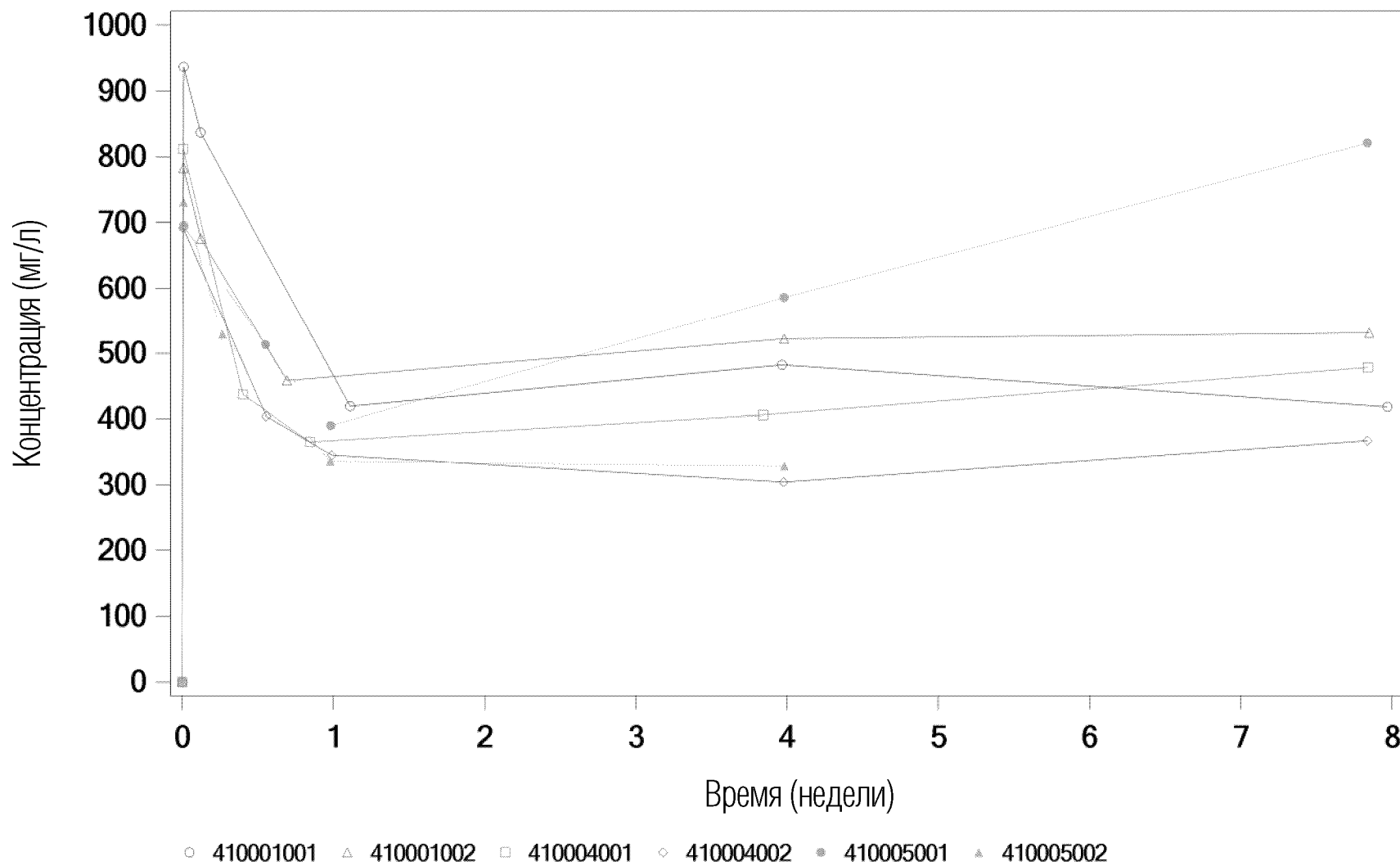


LDH ULN: 330 для женщин, 281 для мужчин

ФИГ. 8

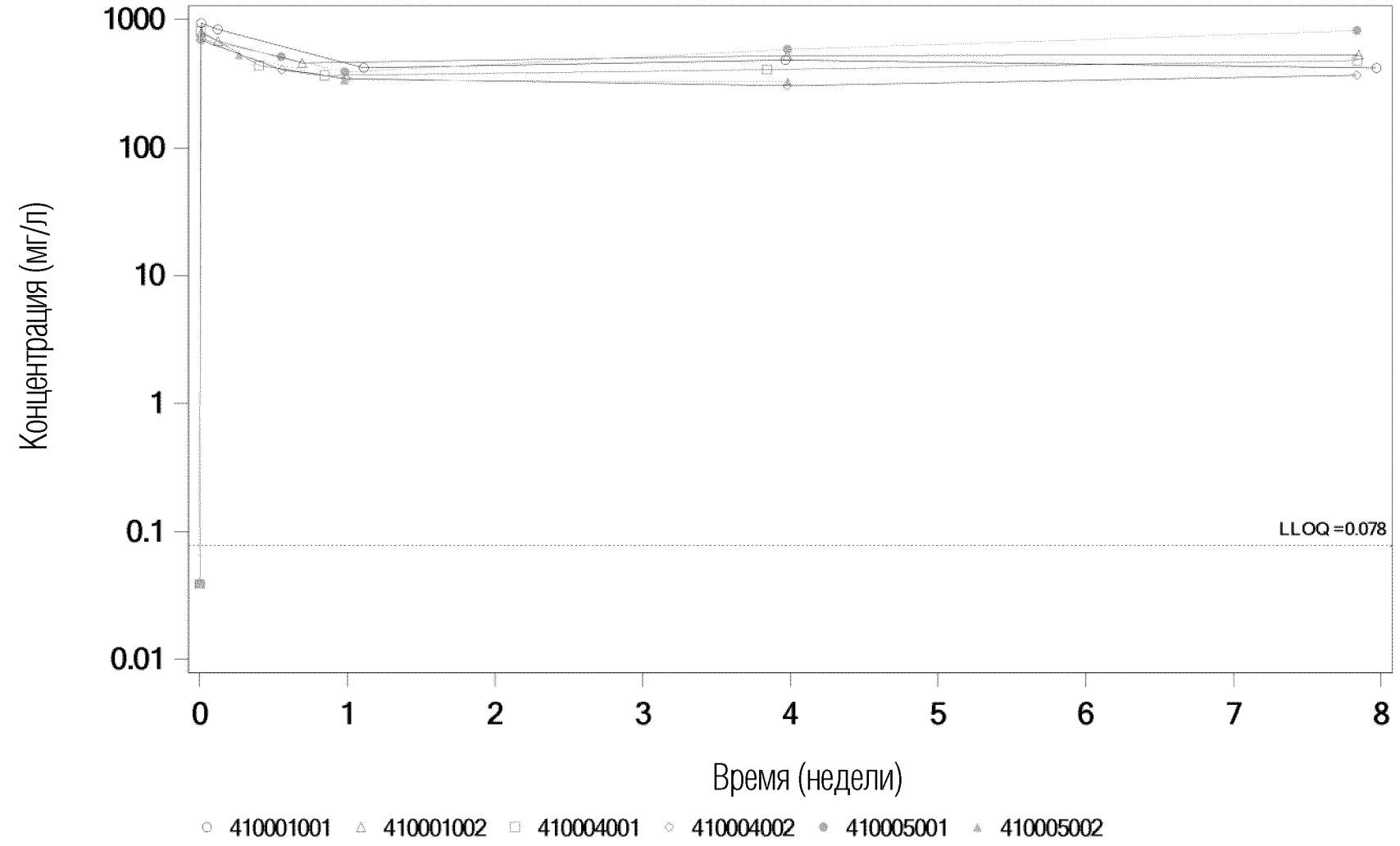


ФИГ. 9А

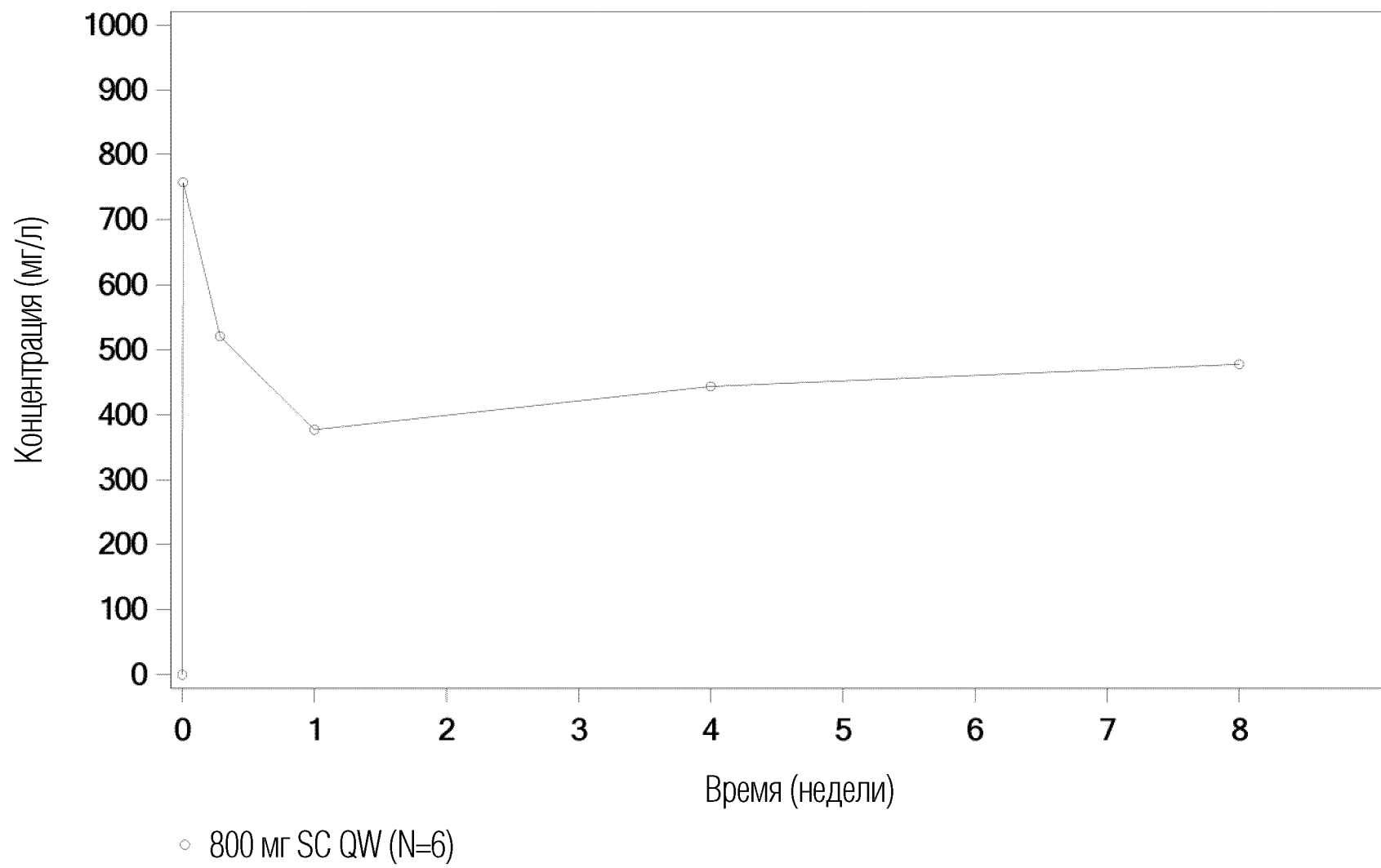


10/53

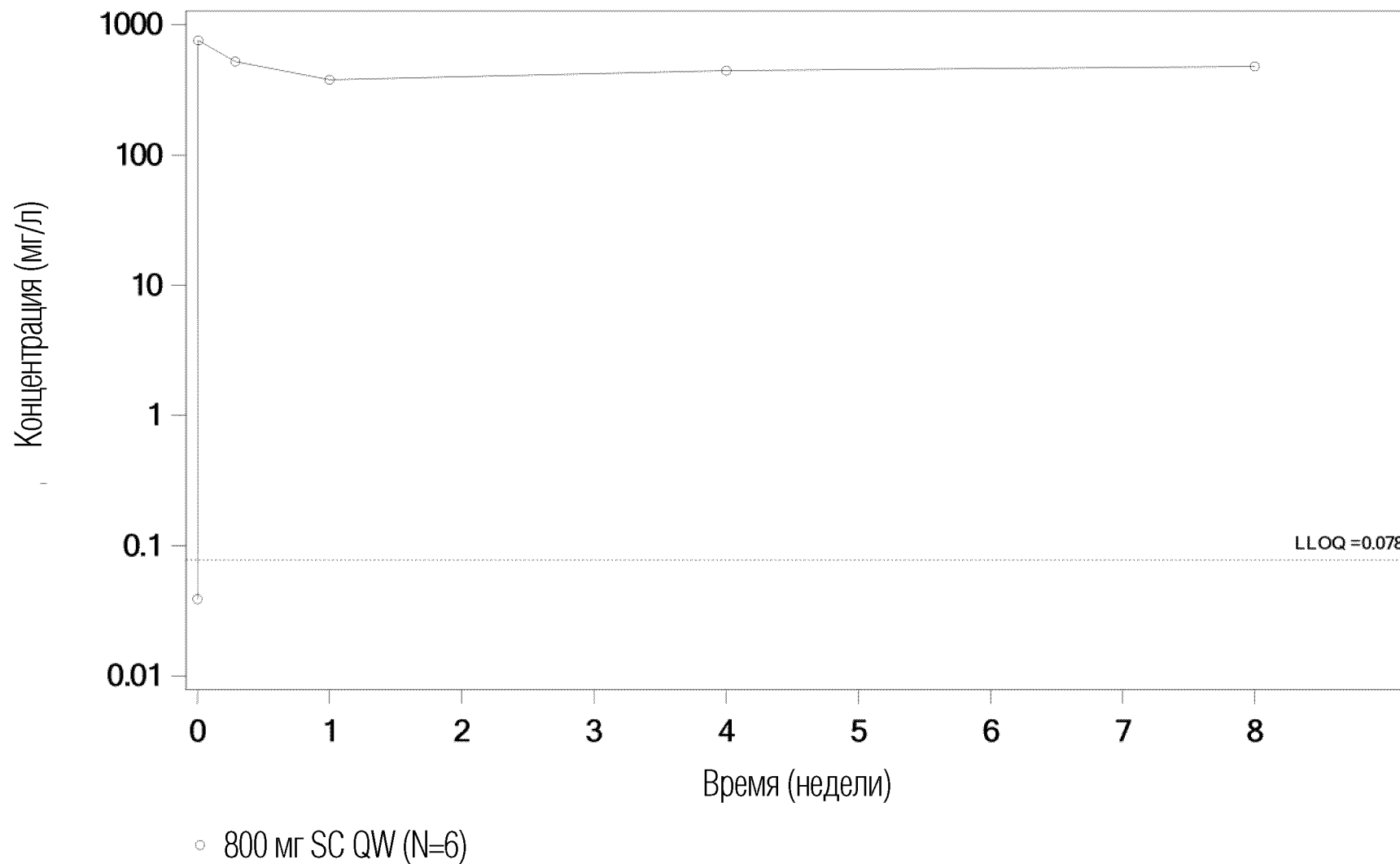
ФИГ. 9В



ФИГ. 9С

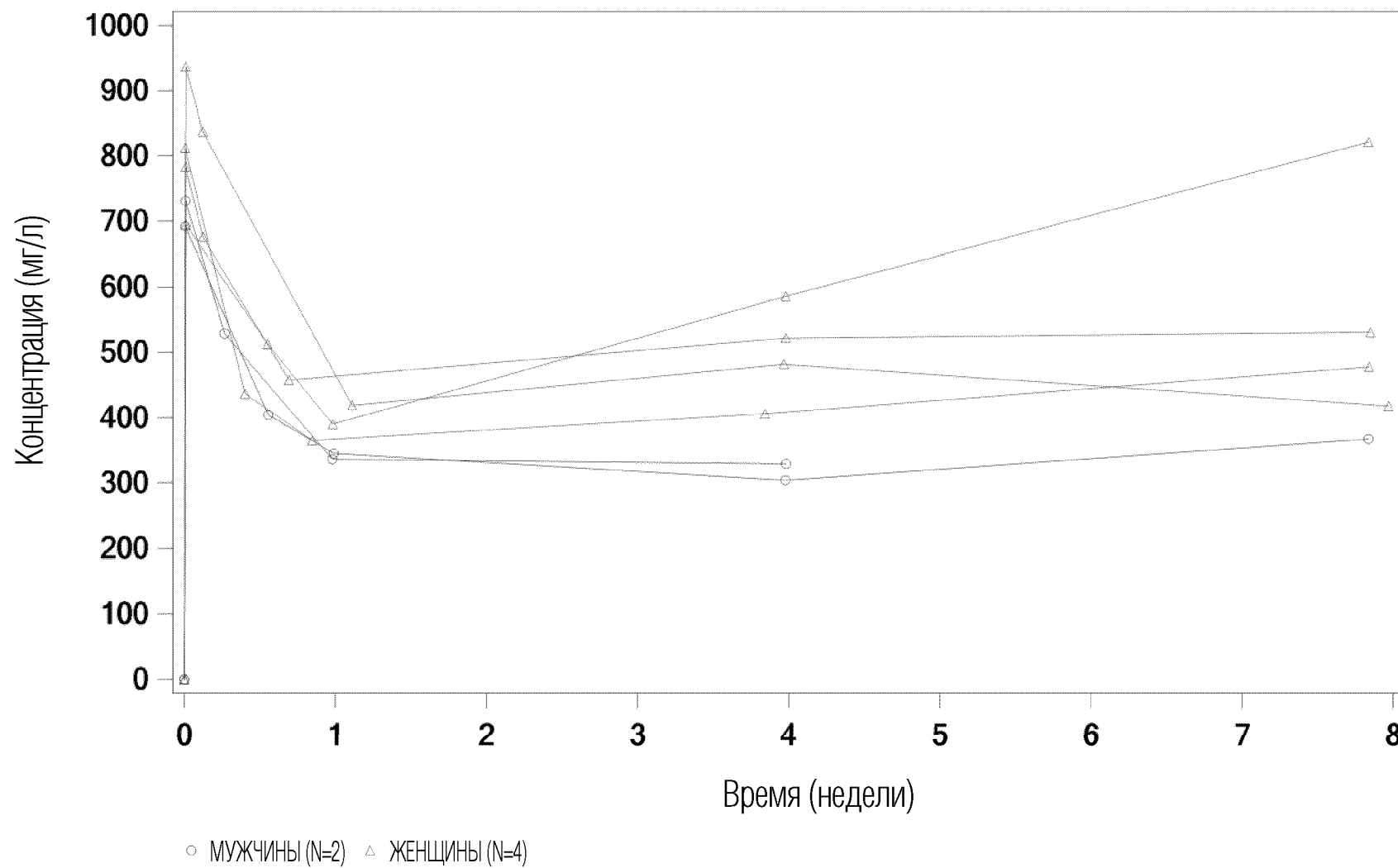


ФИГ. 9D

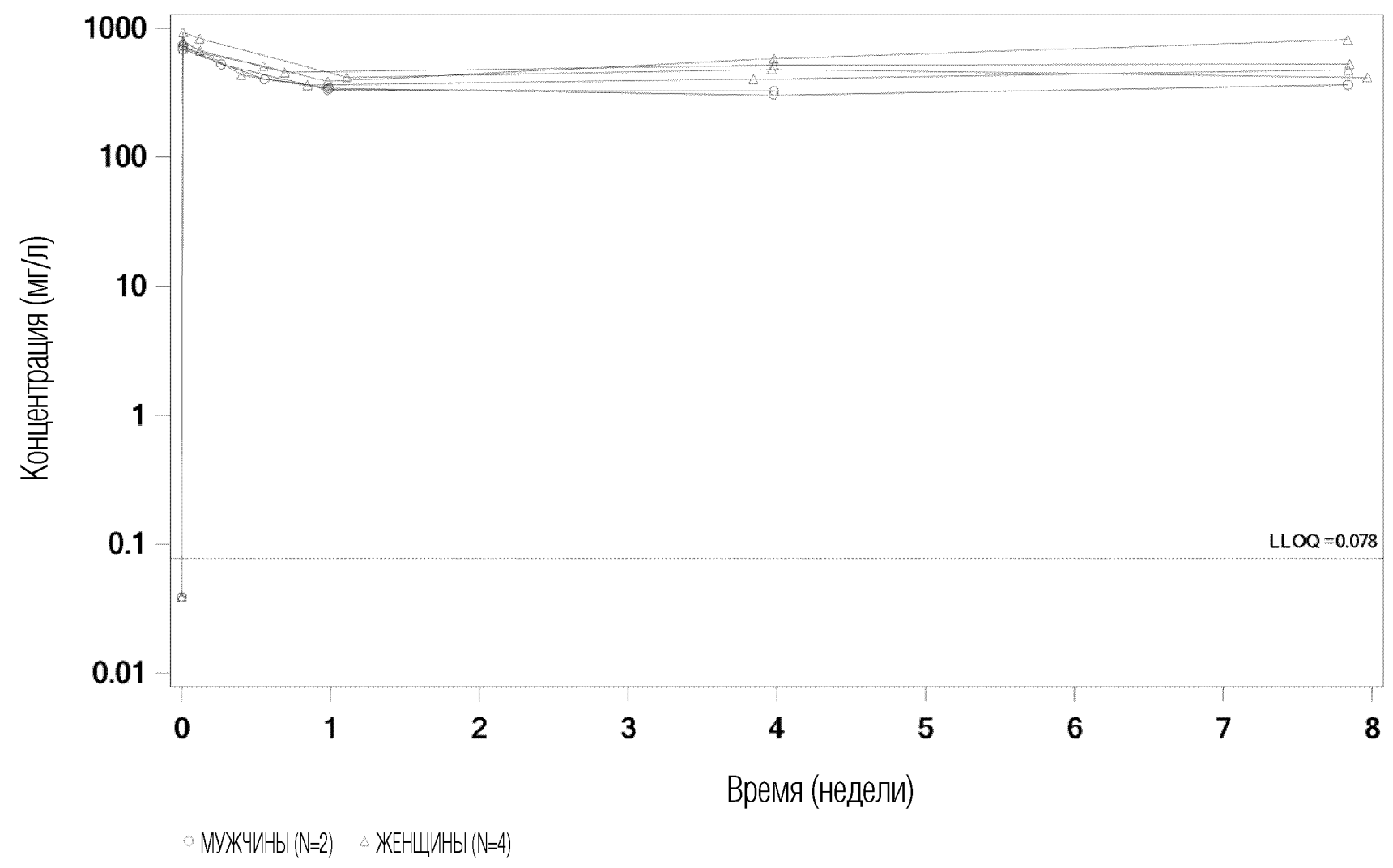


13/53

ФИГ. 10А

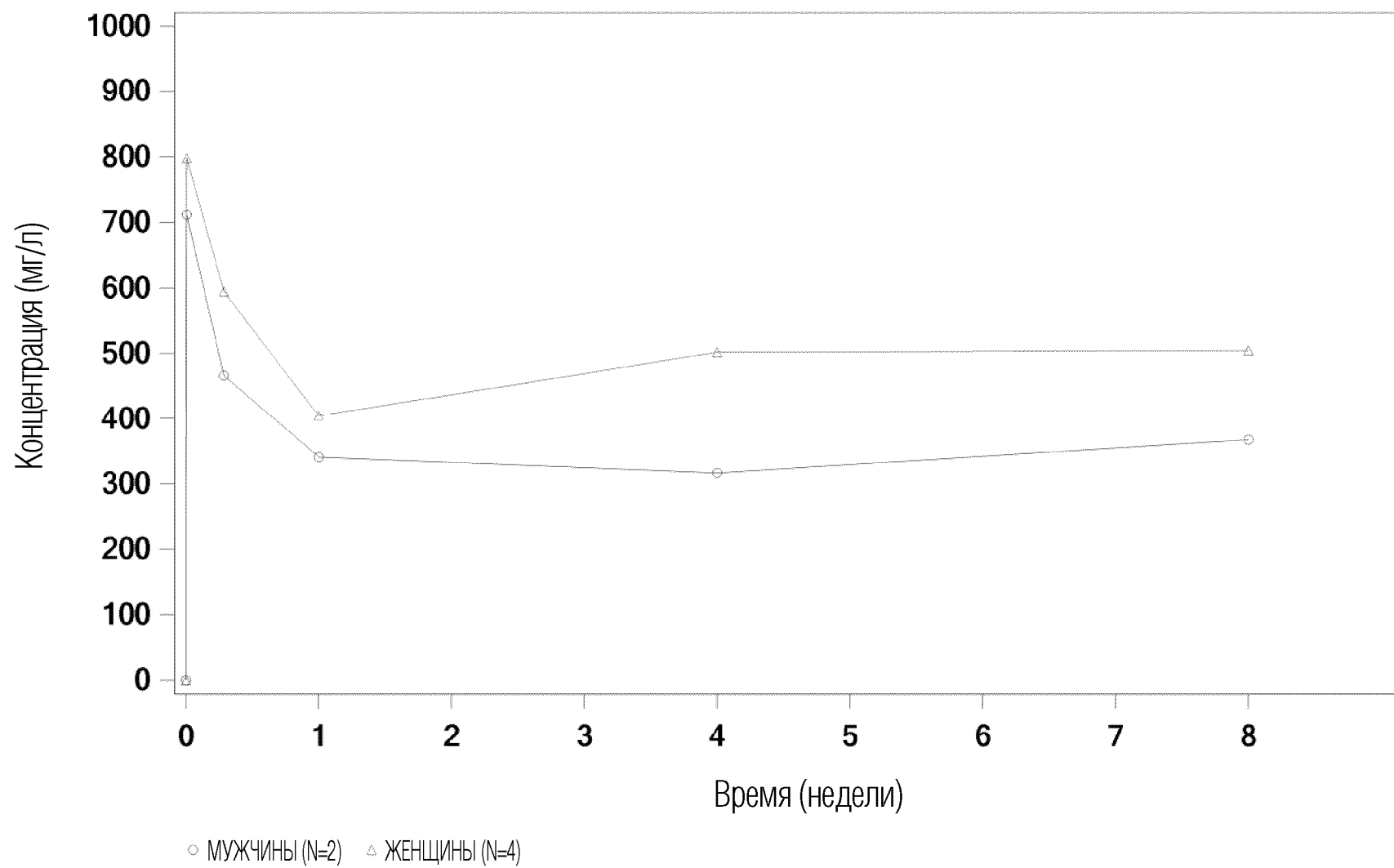


ФИГ. 10В



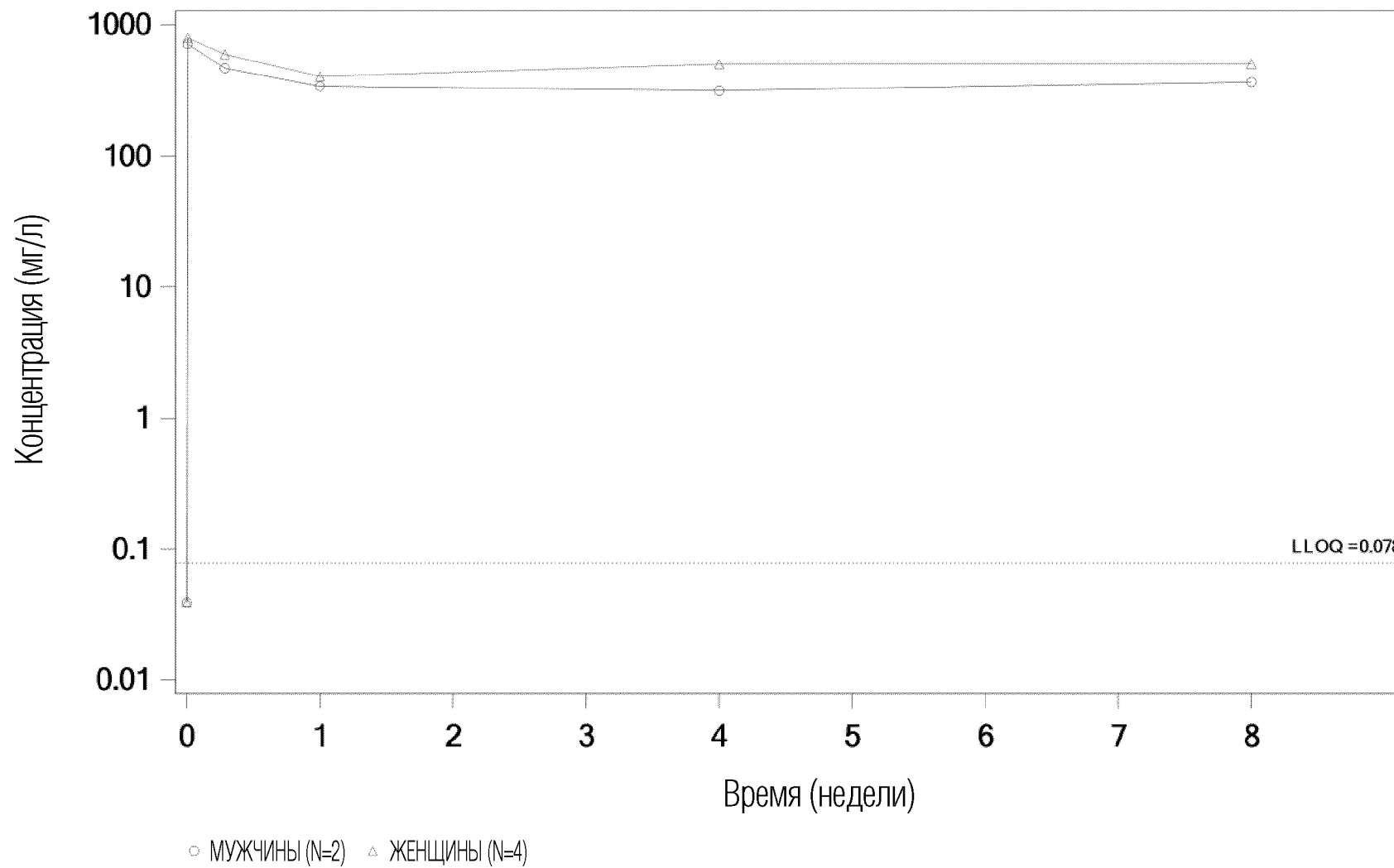
15/53

ФИГ. 10С



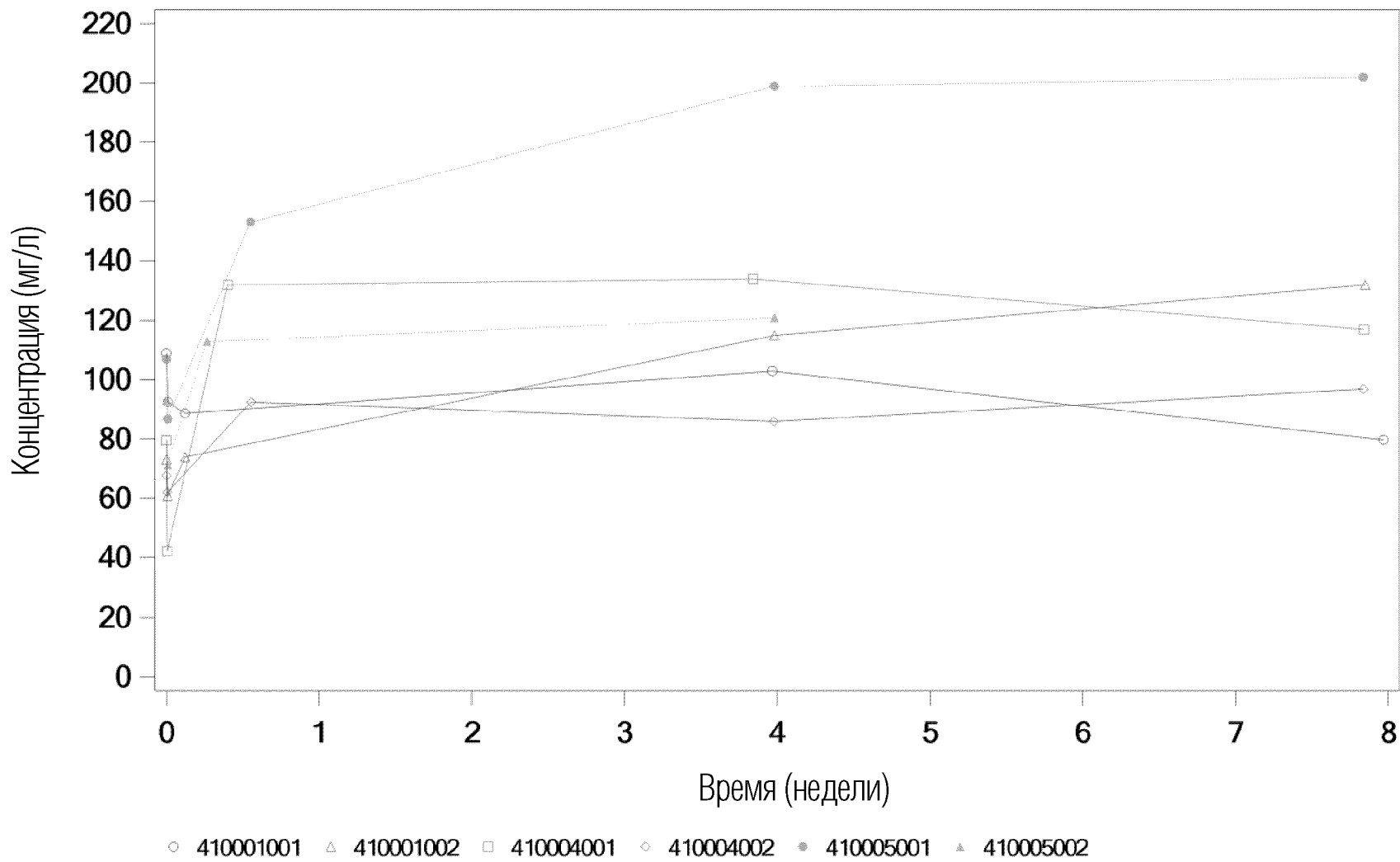
16/53

ФИГ. 10D

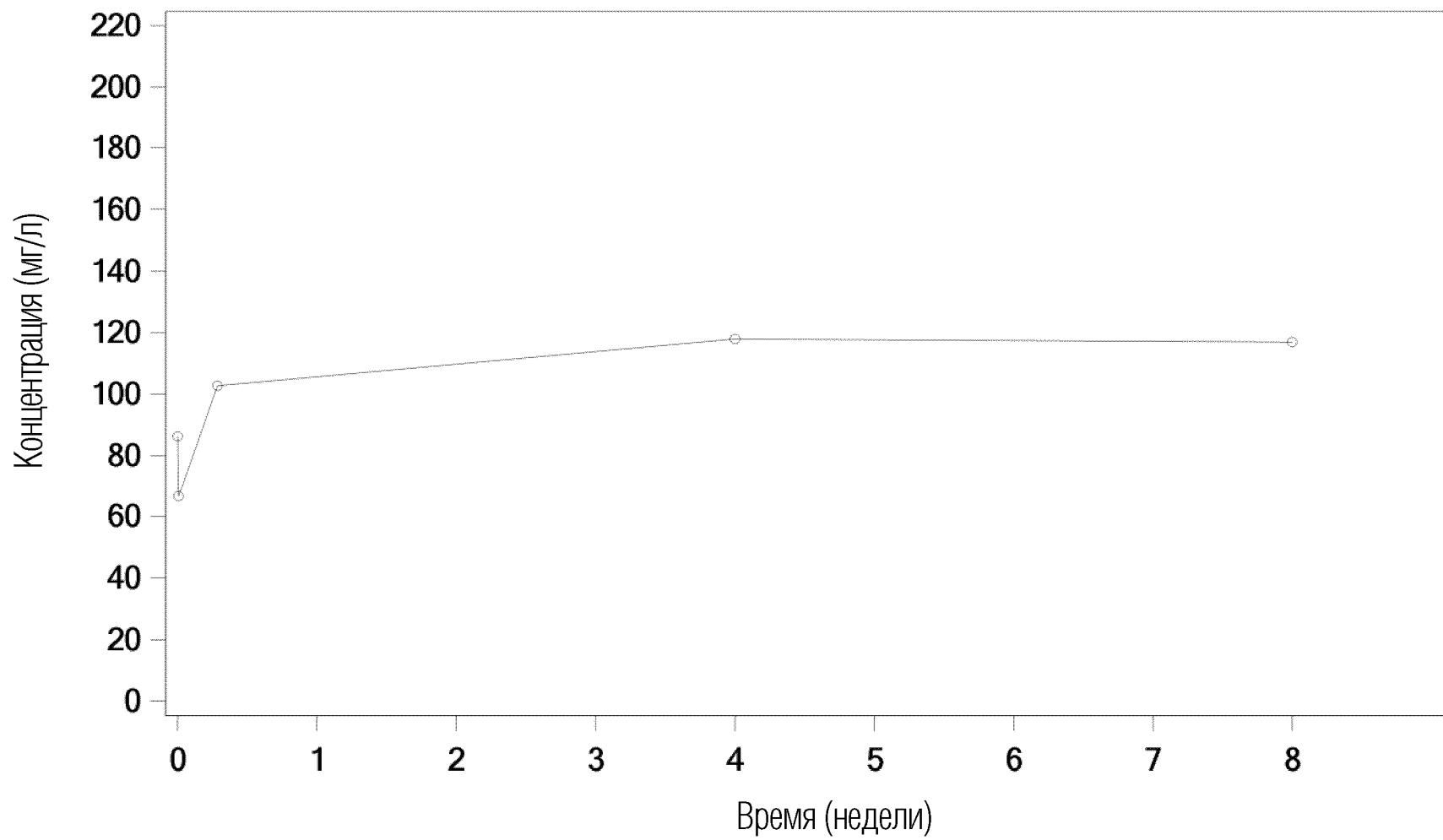


17/53

ФИГ. 11А

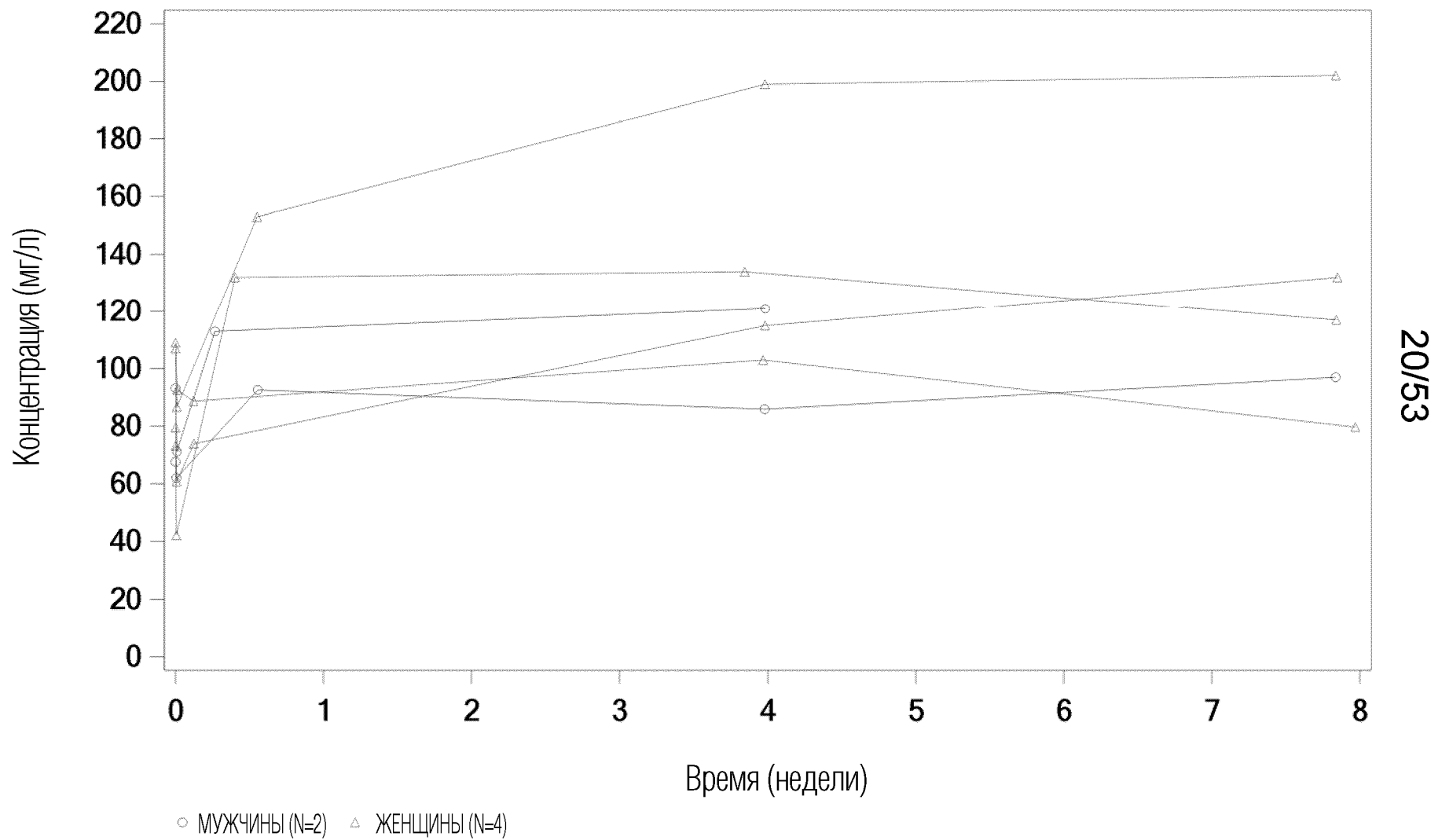


ФИГ. 11В

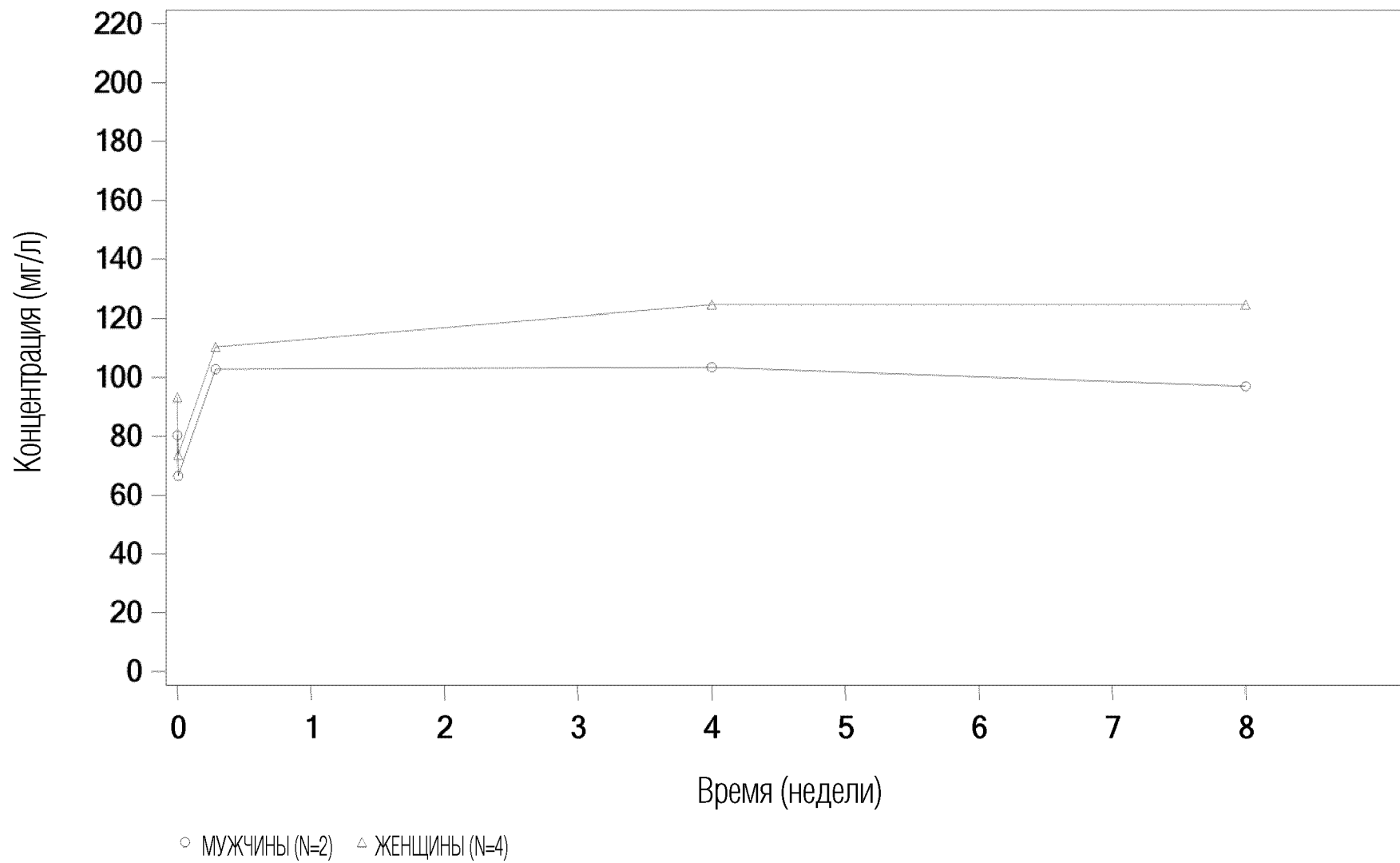


19/53

ФИГ. 12А

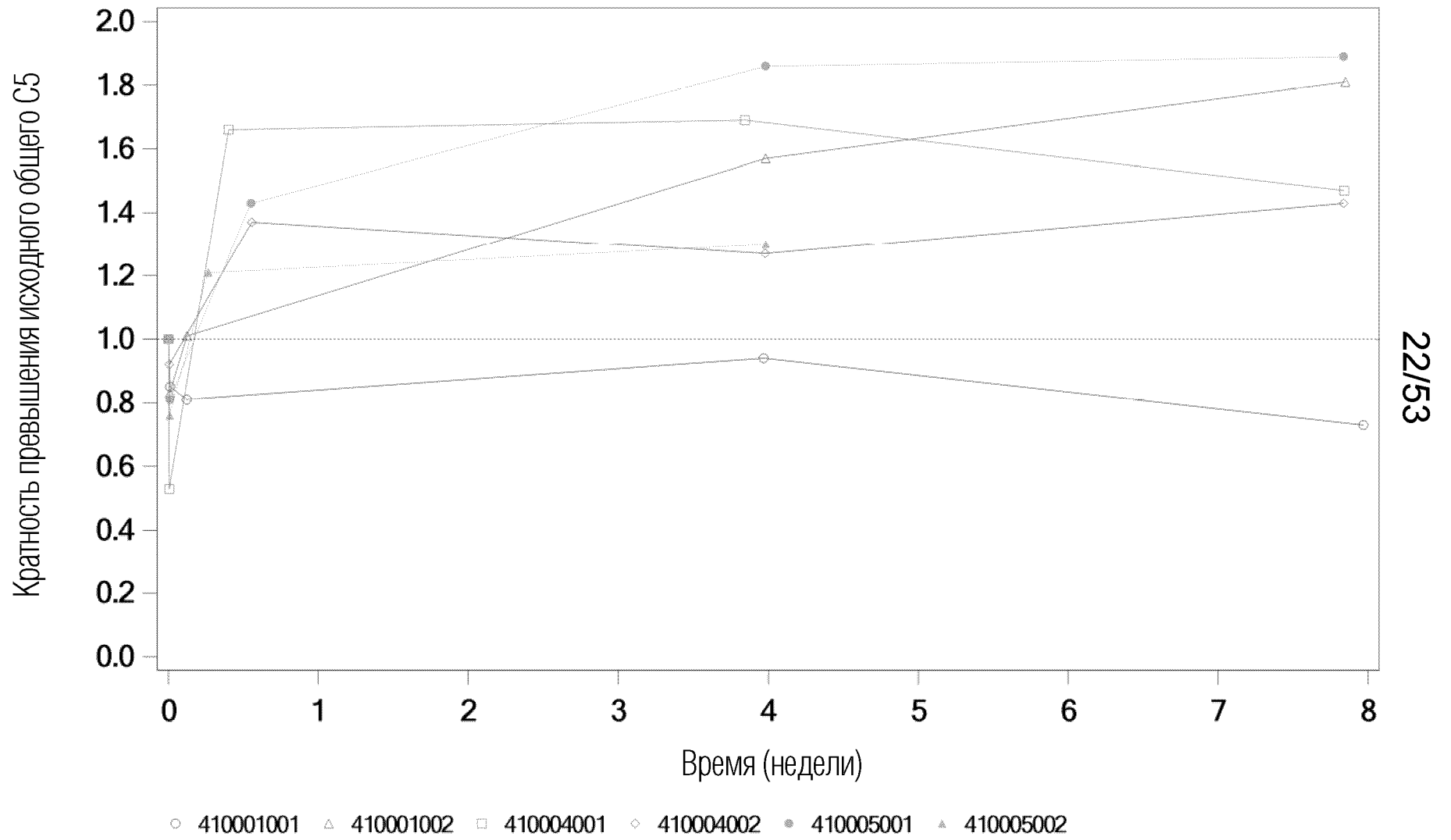


ФИГ. 12В

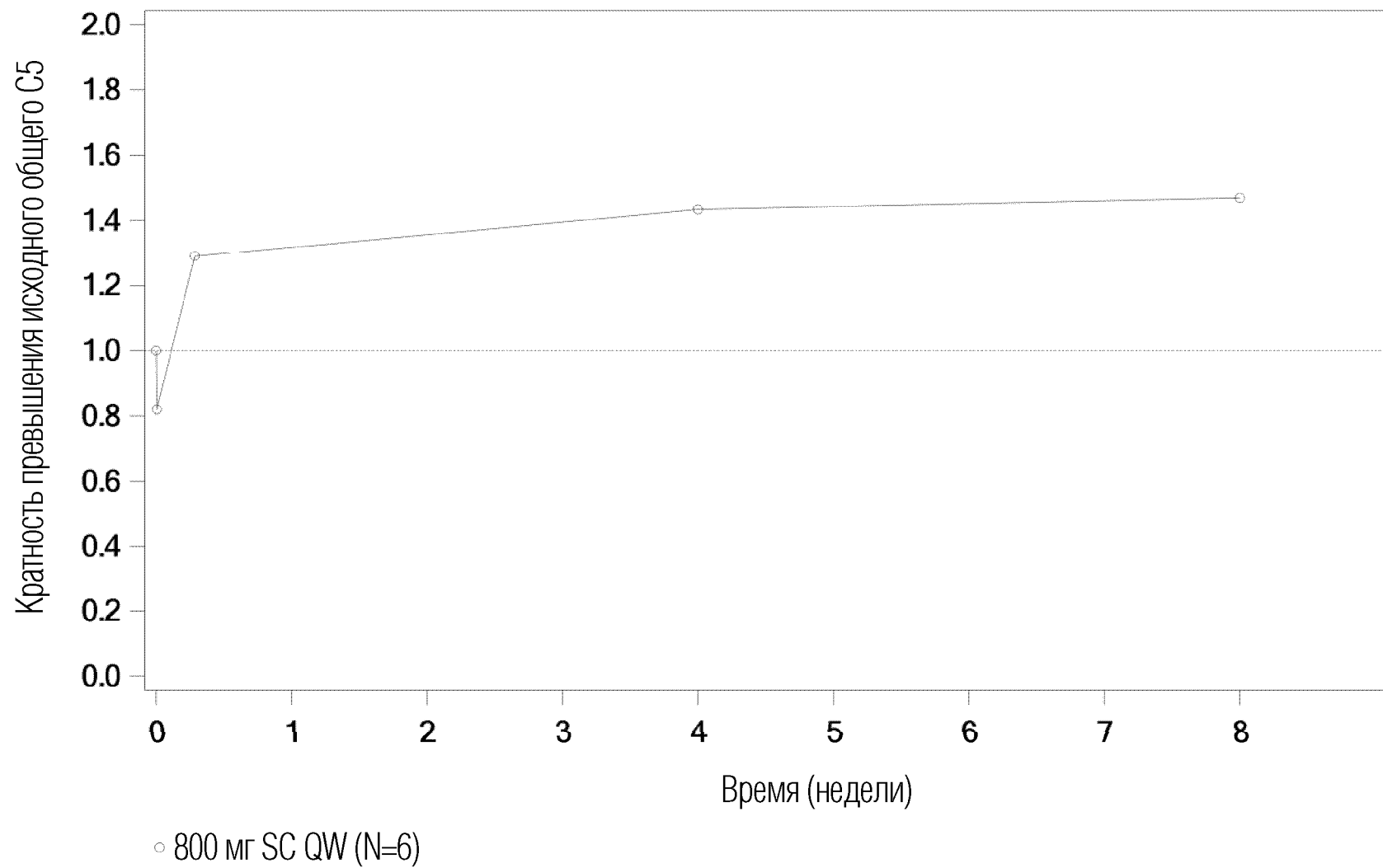


21/53

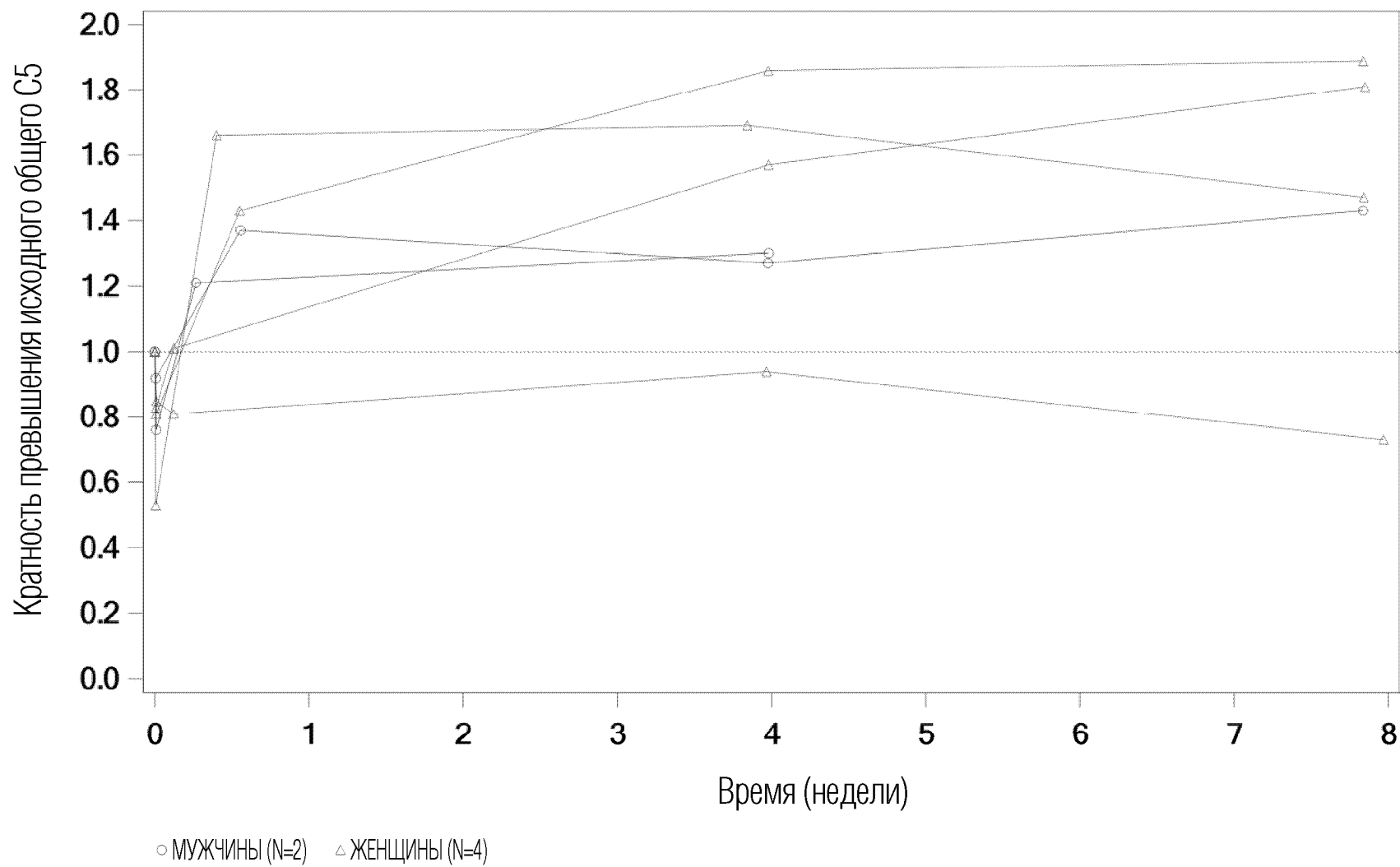
ФИГ. 13А



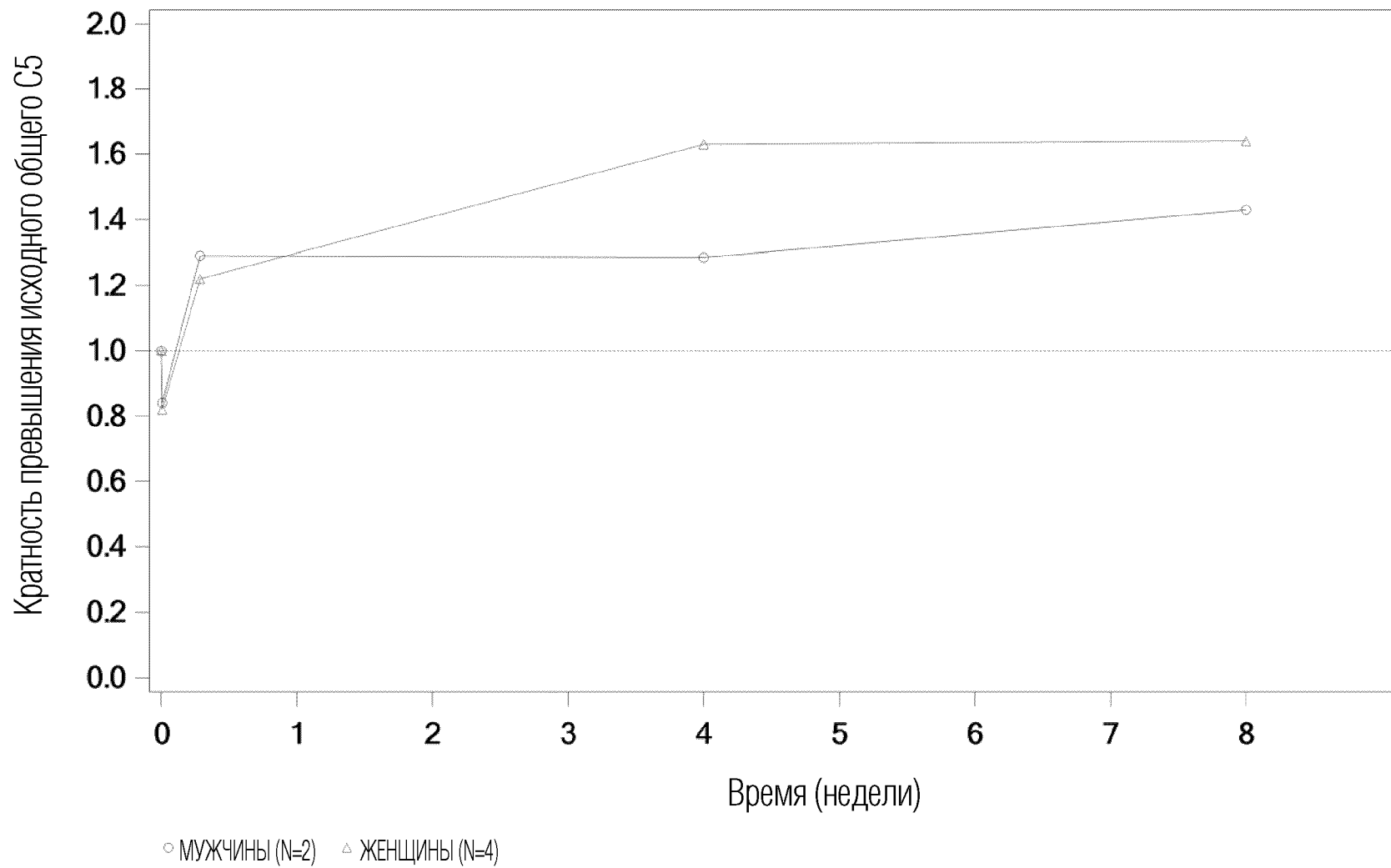
ФИГ. 13В



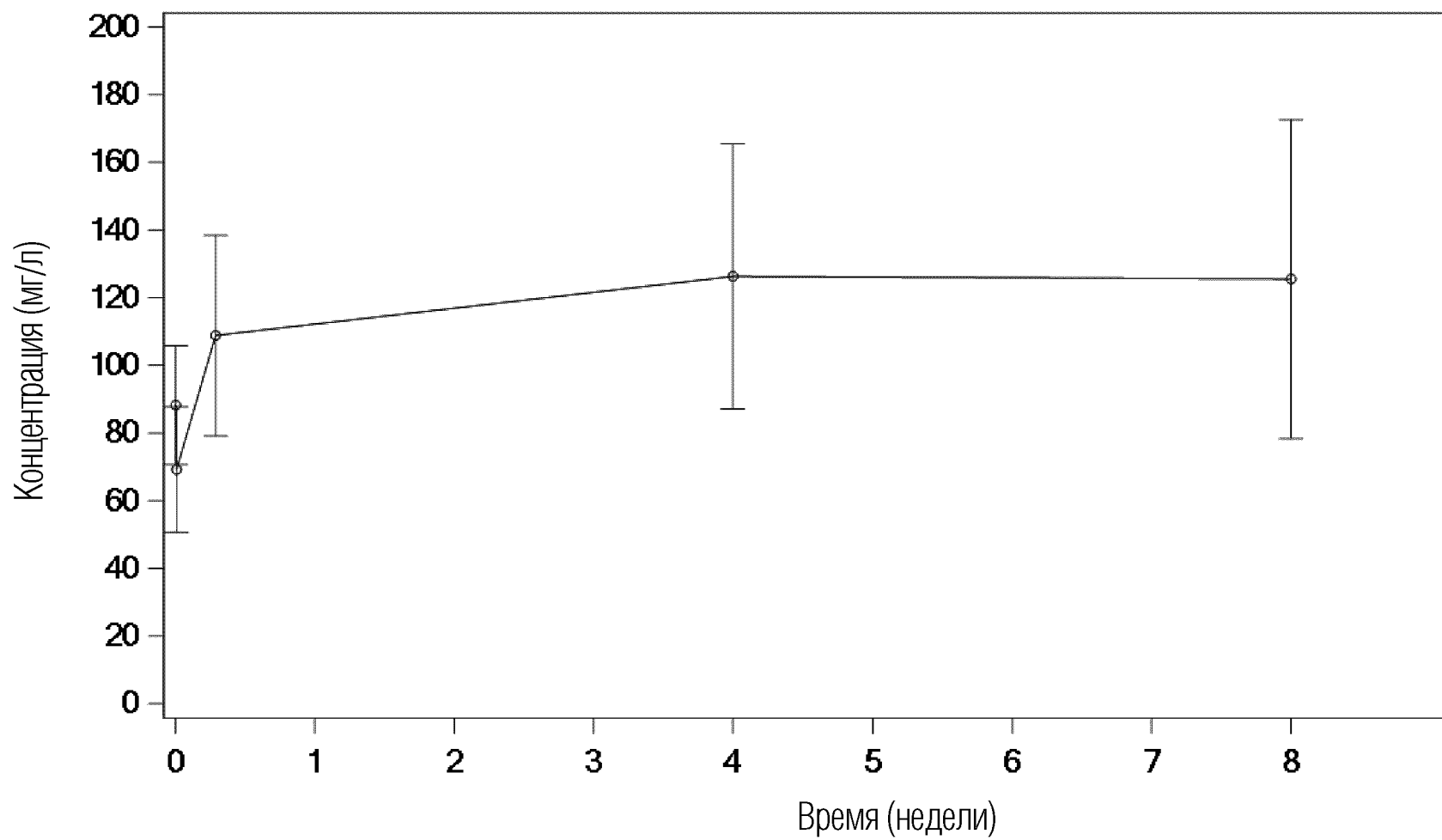
ФИГ. 14А



ФИГ. 14В

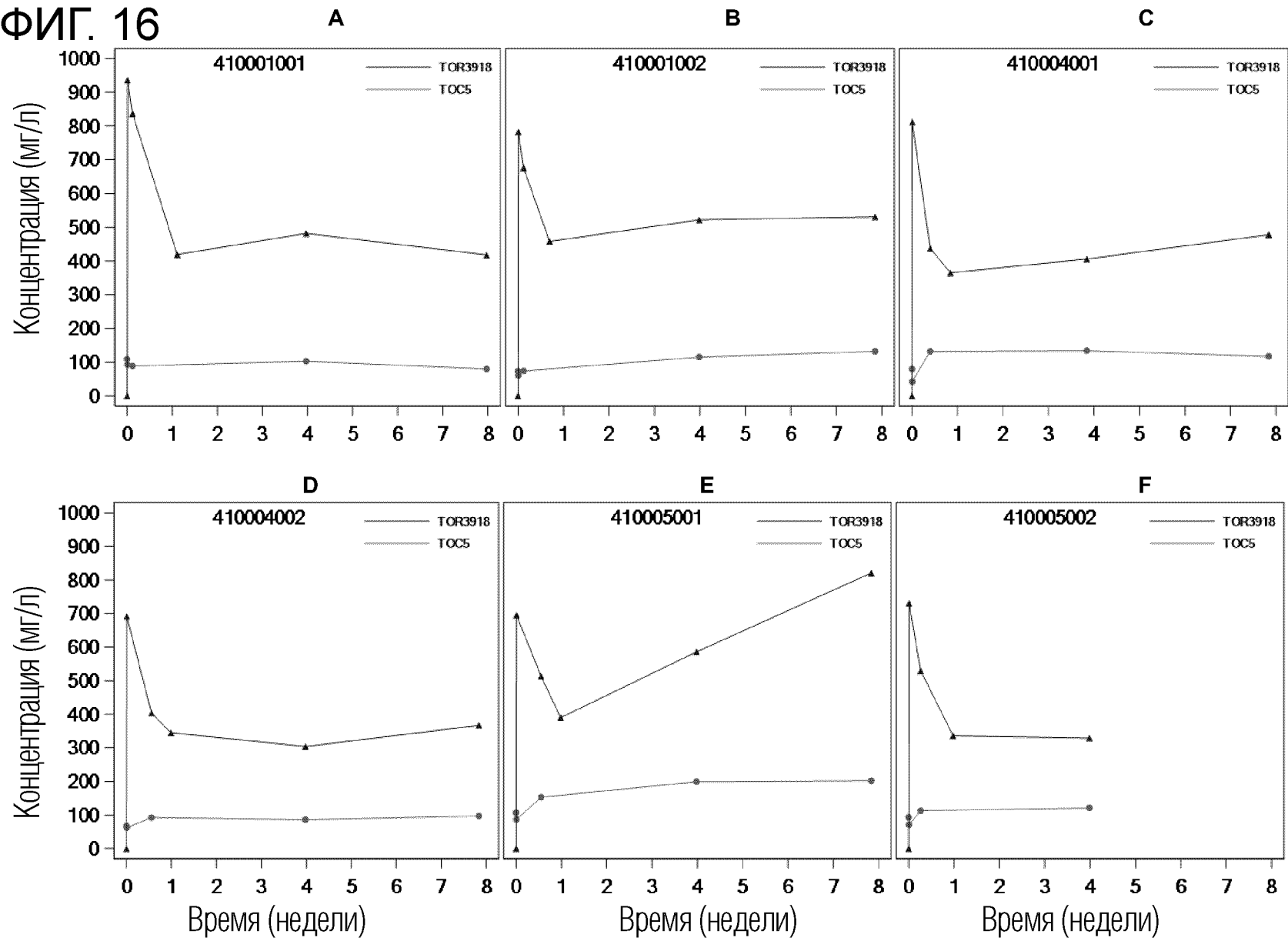


ФИГ. 15

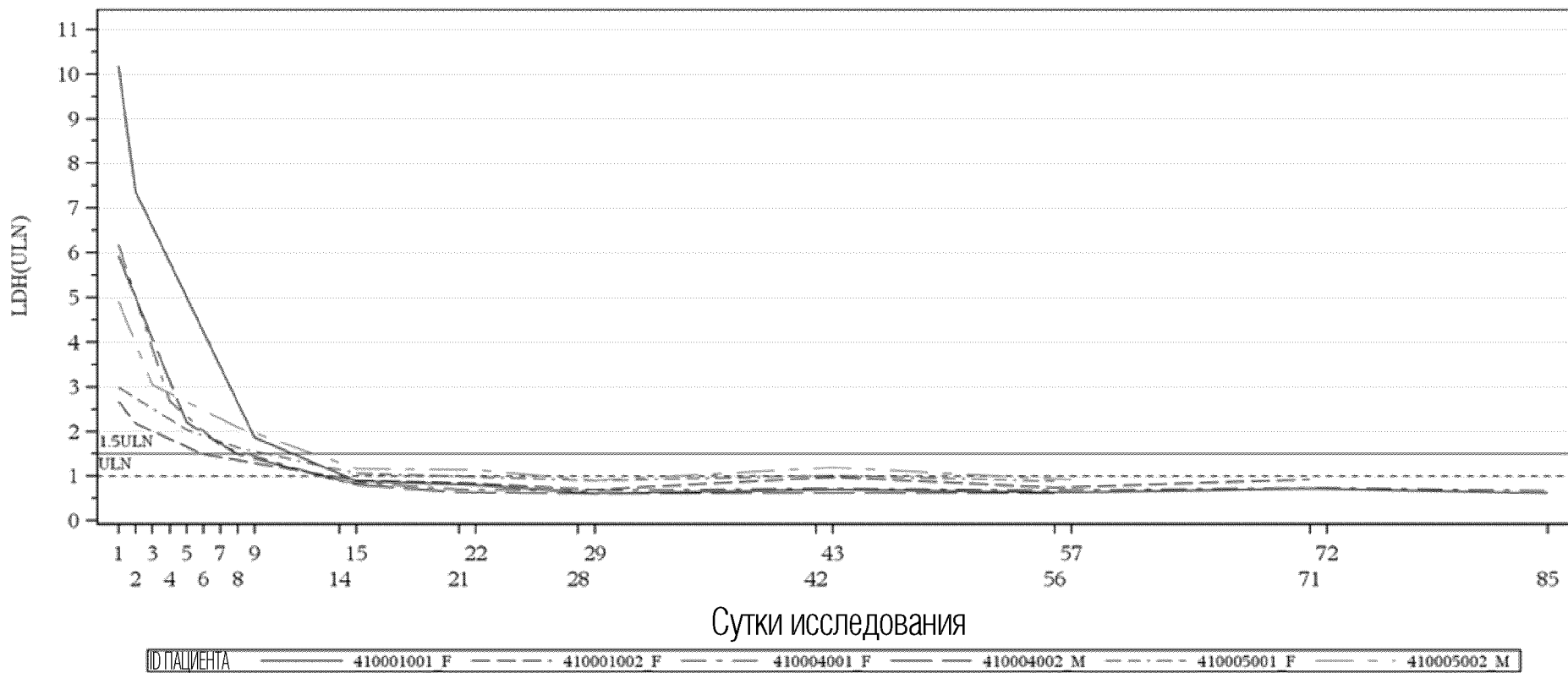


26/53

ФИГ. 16



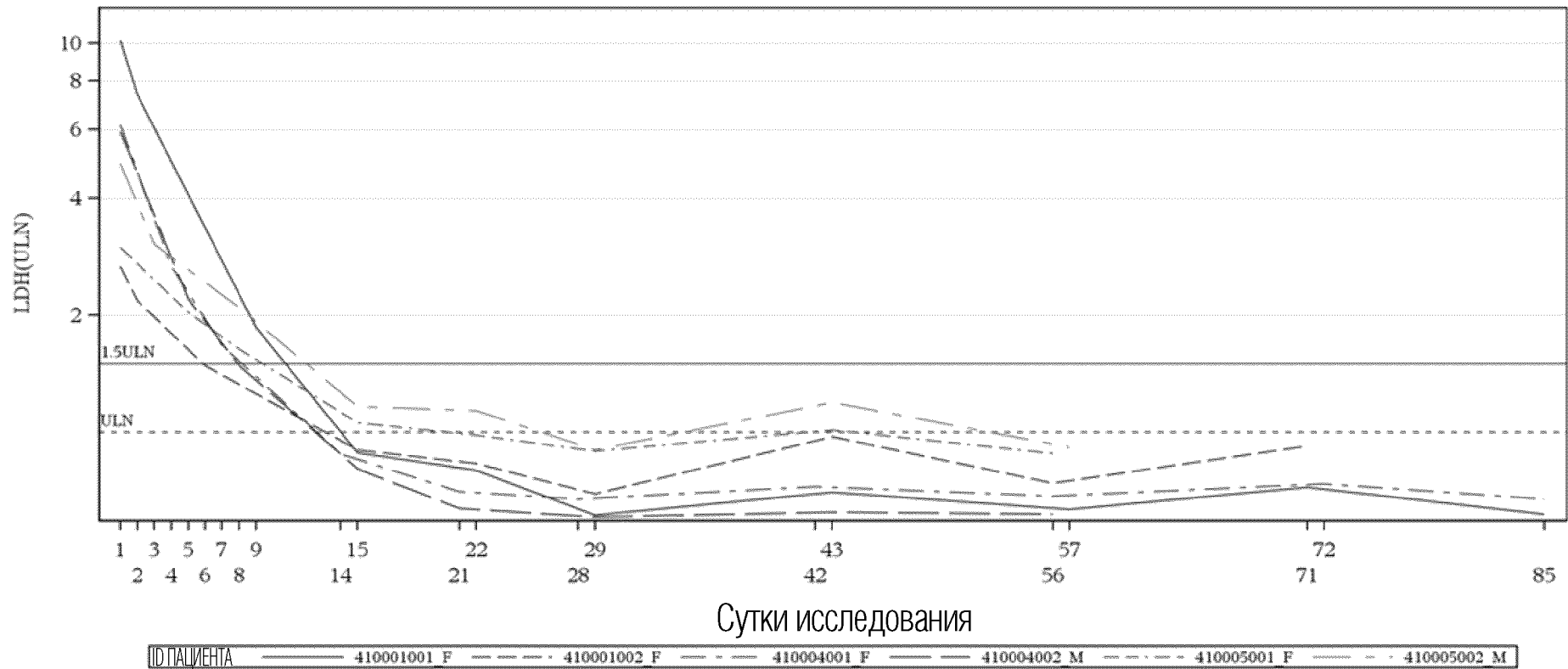
ФИГ. 17



28/53

LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

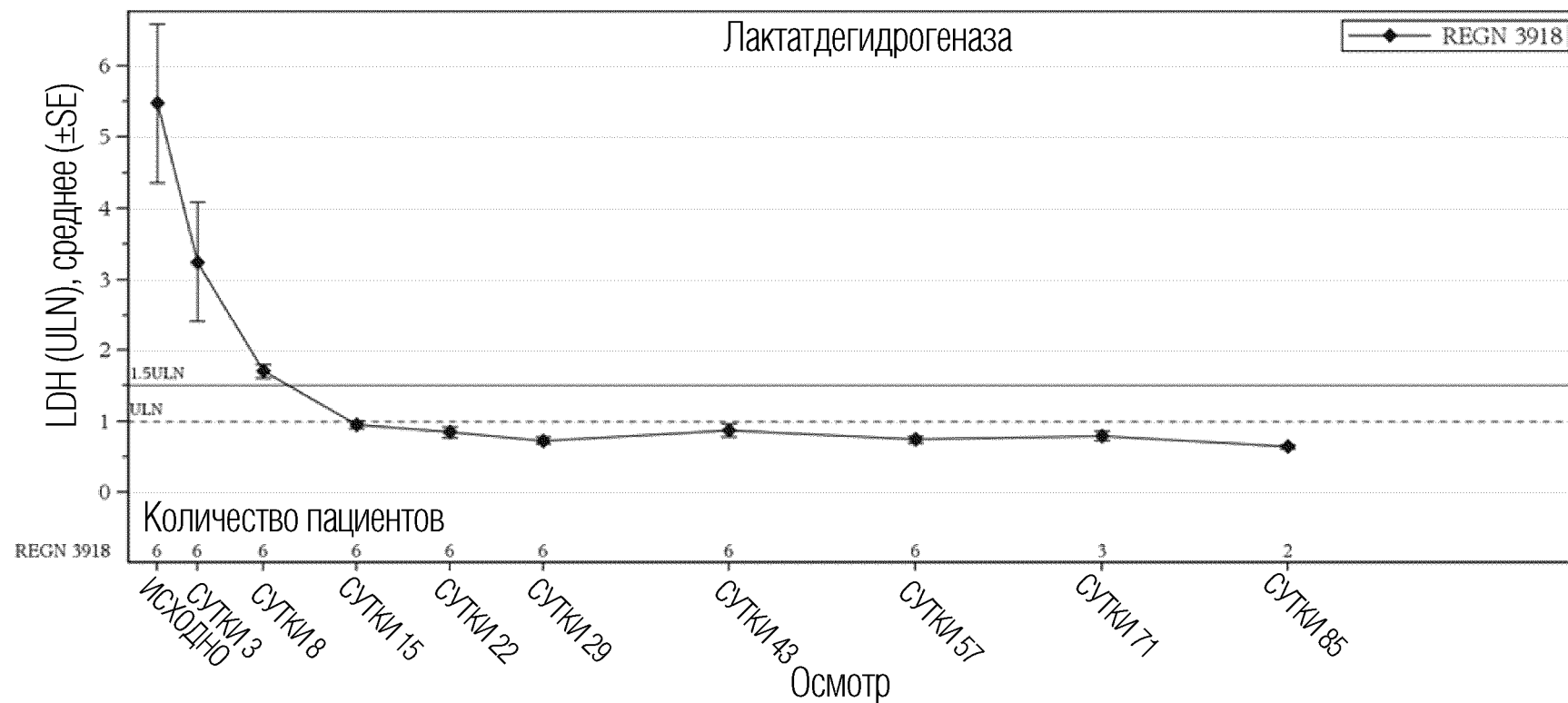
ФИГ. 18



29/53

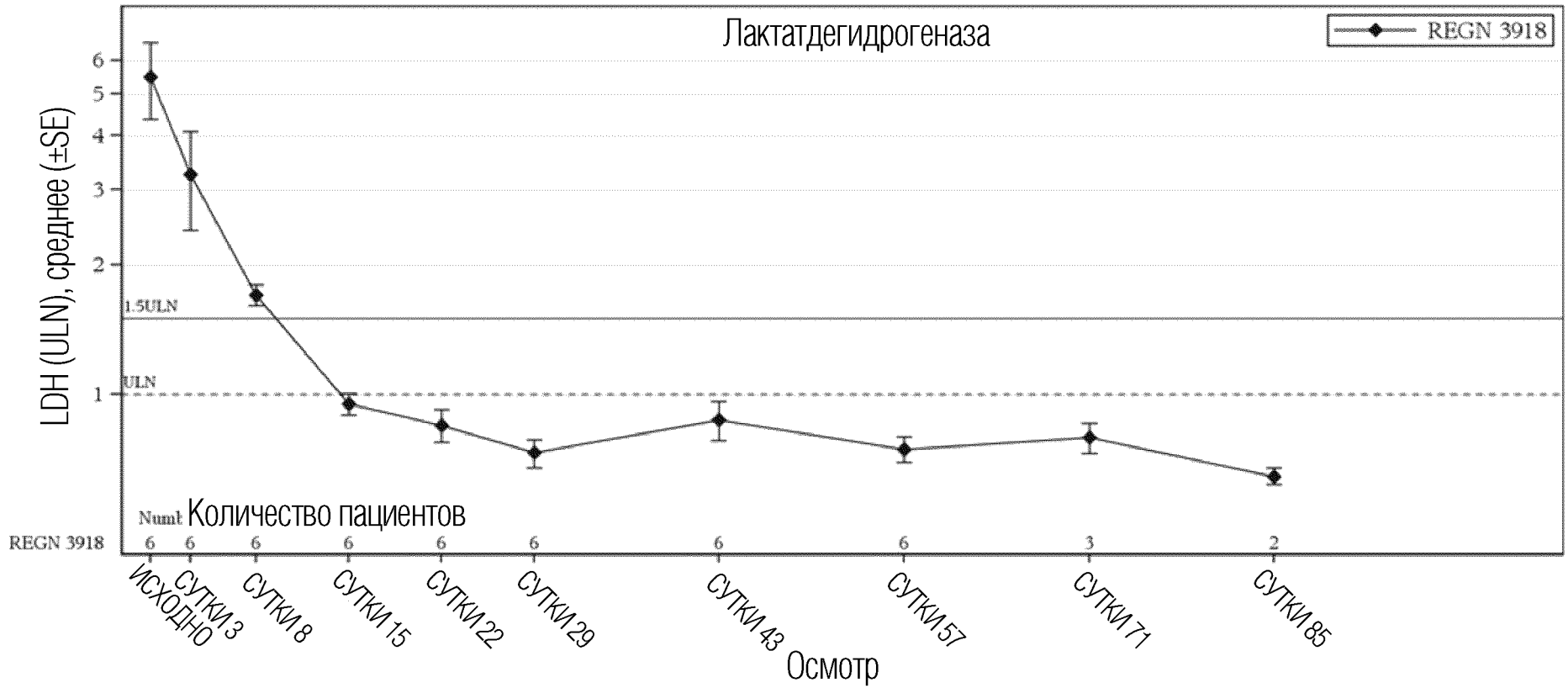
LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

ФИГ. 19



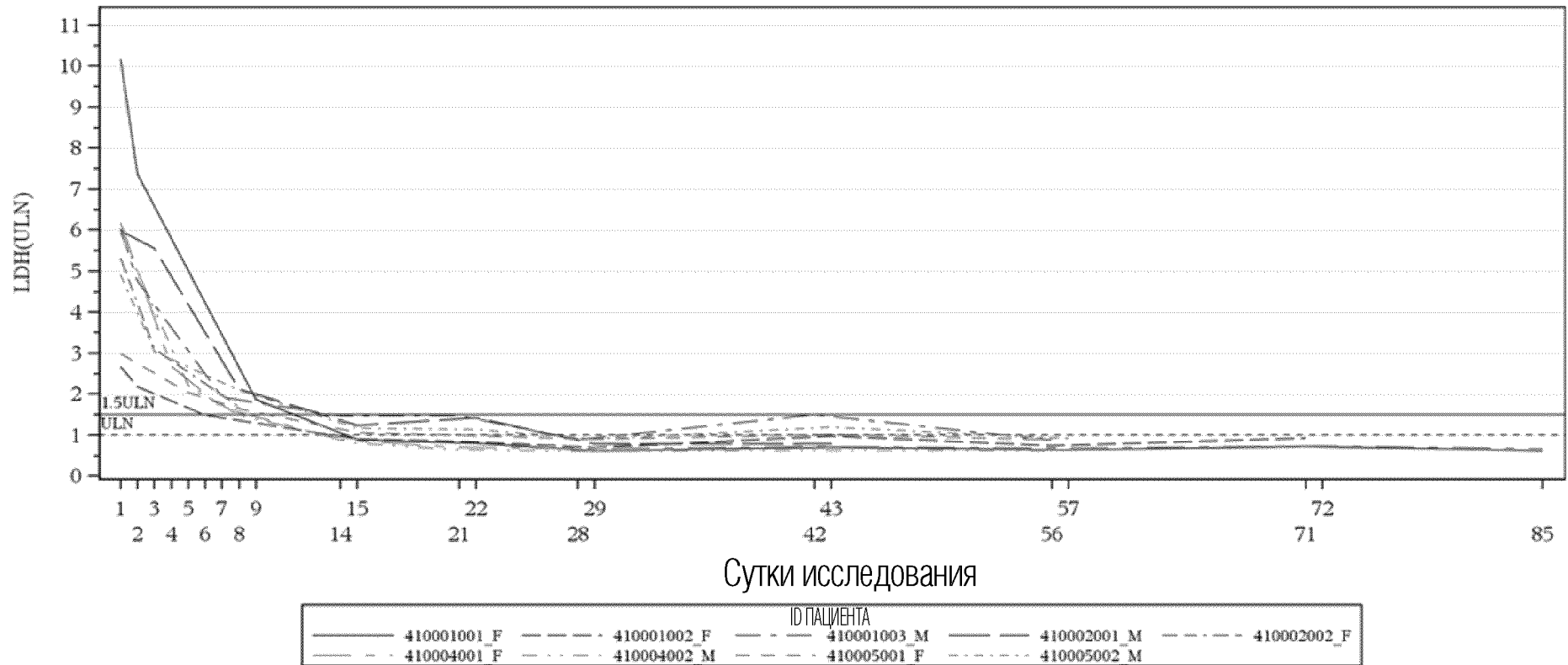
LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

ФИГ. 20



LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

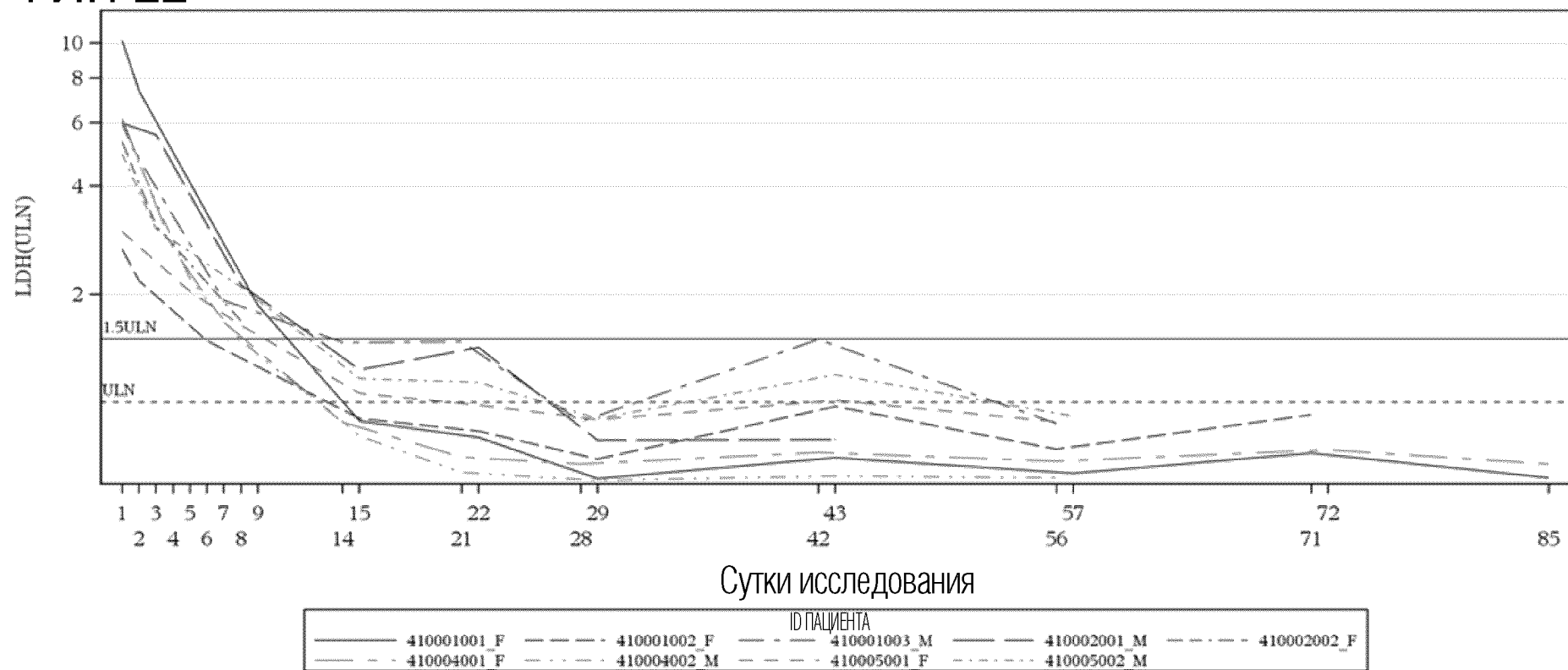
ФИГ. 21



32/53

LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

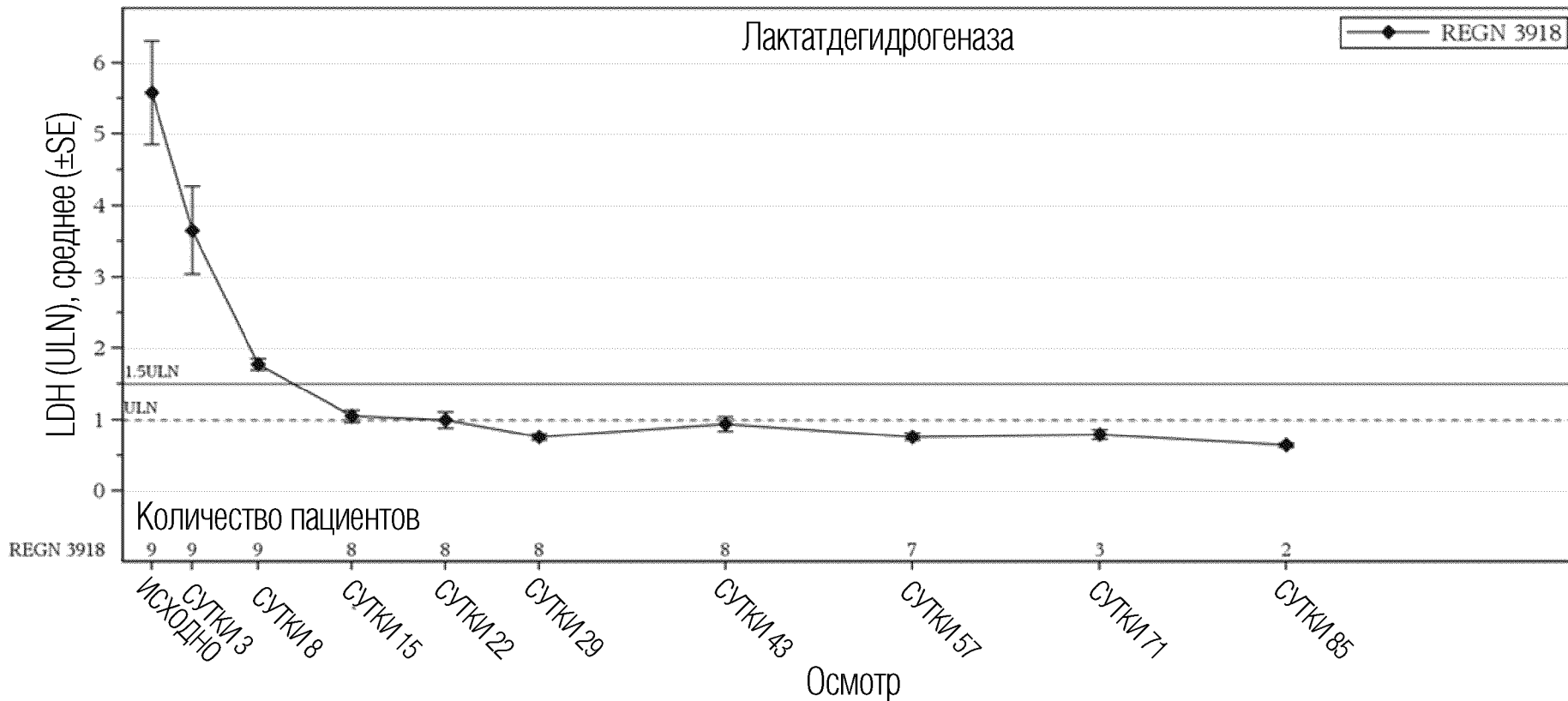
ФИГ. 22



33/53

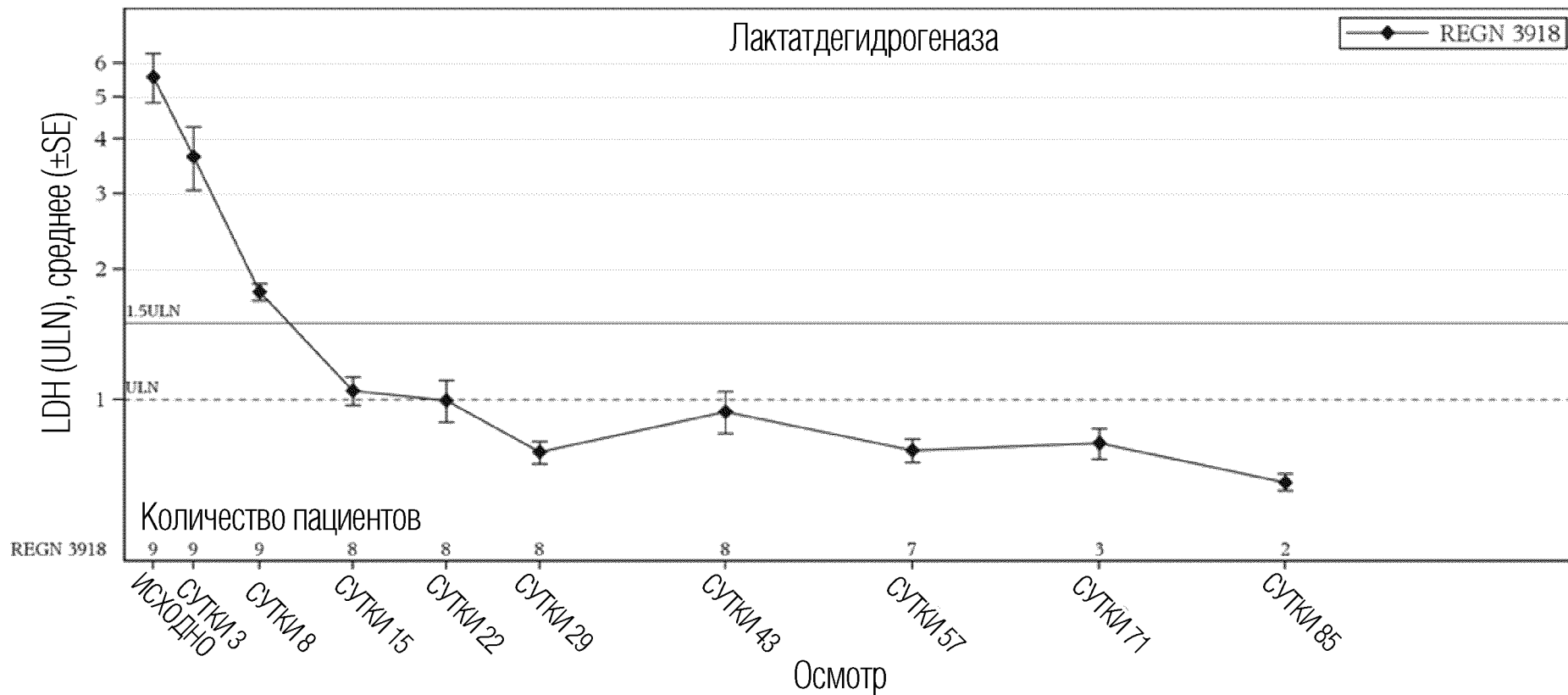
LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

ФИГ. 23



LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

ФИГ. 24



35/53

LDH ULN: 330 ед./л для женщин, 281 ед./л для мужчин

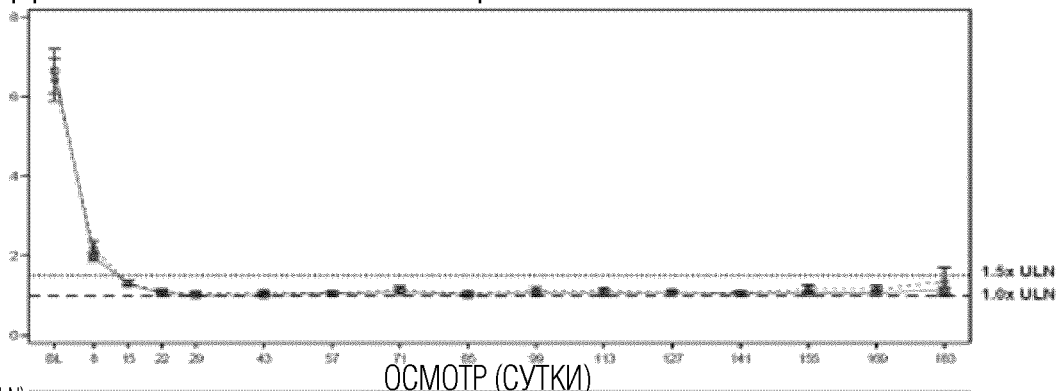
ФИГ. 25

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ALXN1210 ФАЗЫ 3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РПН

| | КОНЕЧНАЯ ТОЧКА | ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ (95% CI: LB, UB) | |
|----------------------|---|---------------------------------|-------------------------|
| | | ALXN1210 (n=125) | СОЛИРИС® (n=121) |
| СОВМЕСТНЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ | ИСКЛЮЧЕНИЕ ТРАНСФУЗИИ НОРМАЛИЗАЦИЯ LDH | 73.6% (65.9%, 81.3%) | 66.1% (57.7%, 74.6%) |
| | | 53.6% (45.9%, 61.2%) | 49.4% (41.7%, 57.0%) |

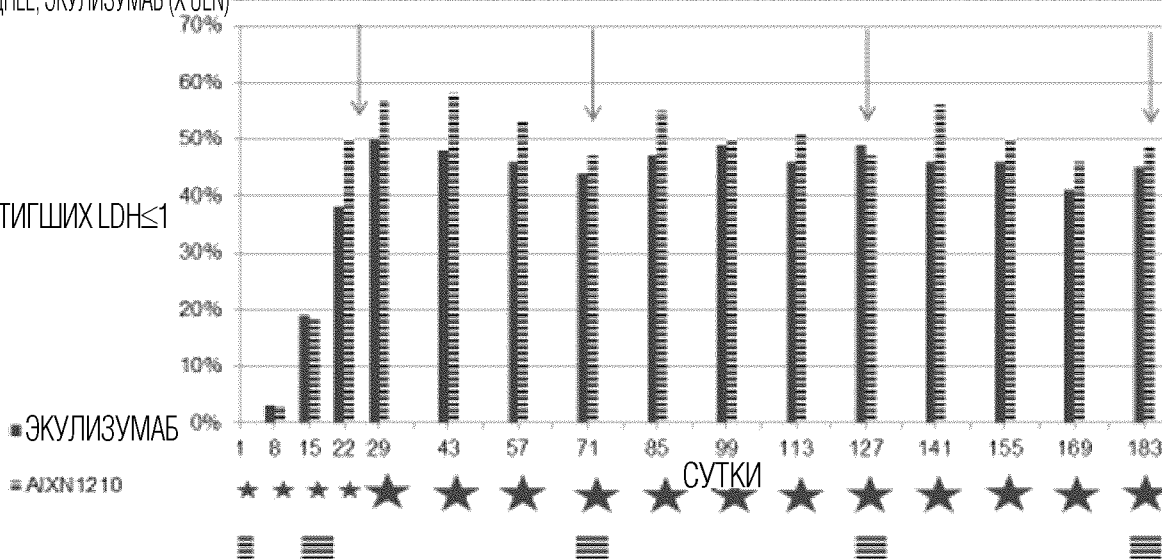
Нормализация LDH, определенная как LDH ≤ 1 X ULN, измеряемая каждые 2 недели от суток 29 до 183

Лактатдегидрогеназа (x ULN)

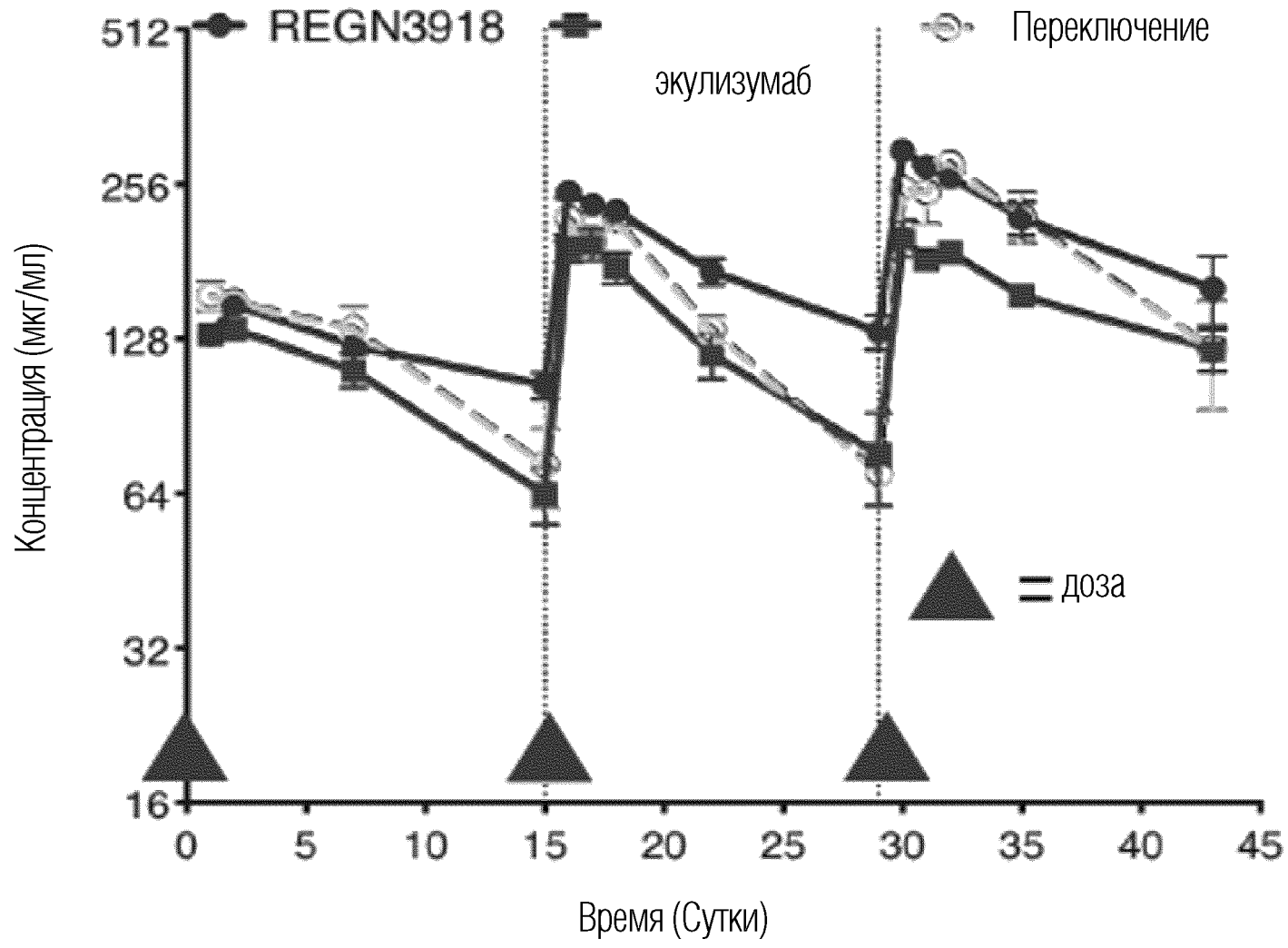


| ОСМОТР (СУТКИ) | СРЕДНЕЕ, ALXN1210 (X ULN) | СРЕДНЕЕ, ЭКУЛИЗУМАБ (X ULN) |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| 1 | 6.6 | 6.4 |
| 8 | 2.9 | 2.2 |
| 15 | 1.9 | 1.3 |
| 22 | 1.1 | 1.1 |
| 29 | 1.0 | 1.1 |
| 43 | 1.0 | 1.1 |
| 57 | 1.0 | 1.1 |
| 71 | 1.1 | 1.1 |
| 85 | 1.0 | 1.1 |
| 99 | 1.0 | 1.1 |
| 113 | 1.0 | 1.1 |
| 127 | 1.1 | 1.1 |
| 141 | 1.0 | 1.1 |
| 155 | 1.1 | 1.2 |
| 169 | 1.1 | 1.2 |
| 183 | 1.1 | 1.2 |

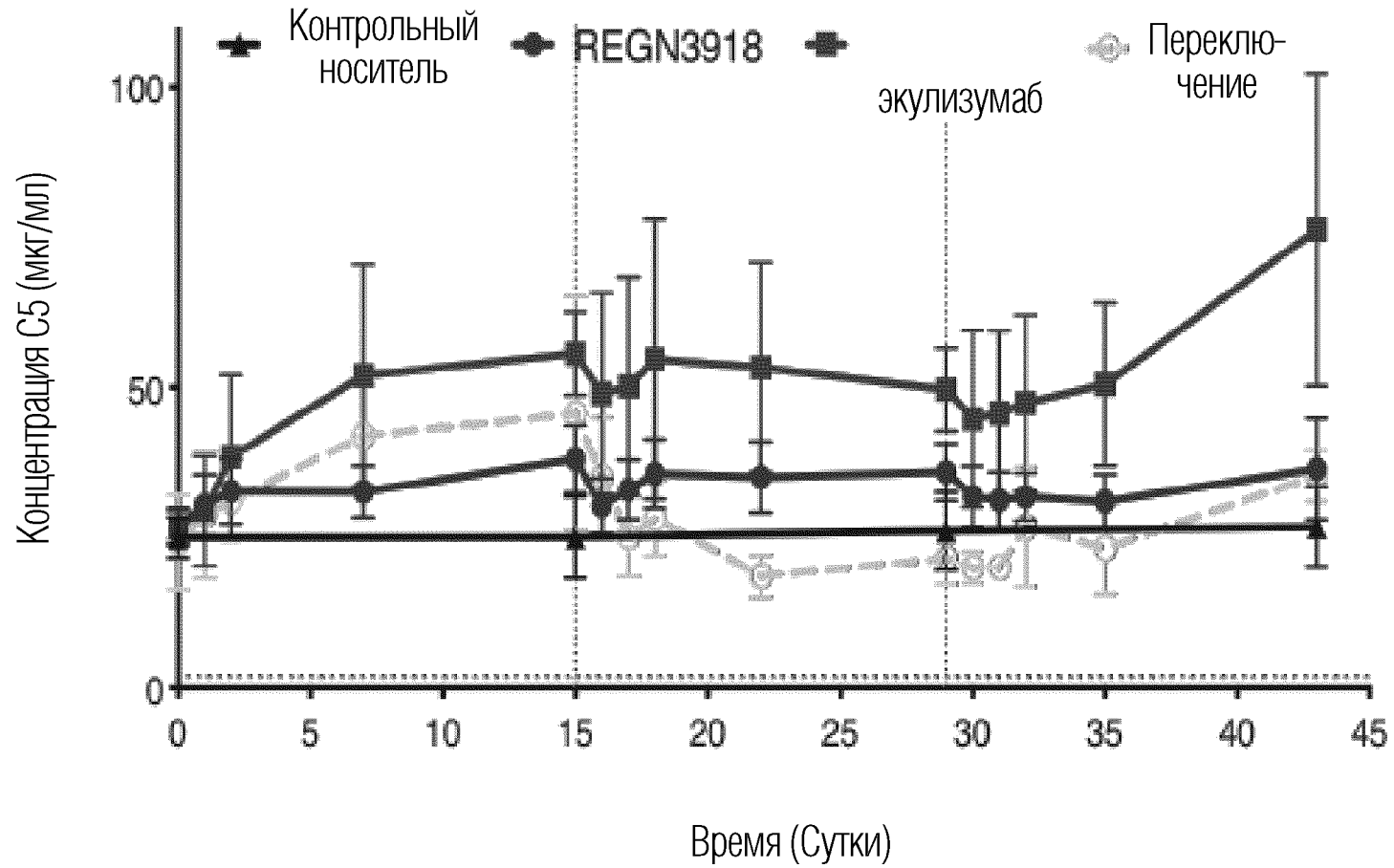
ДОЛЯ ДОСТИГШИХ LDH ≤ 1



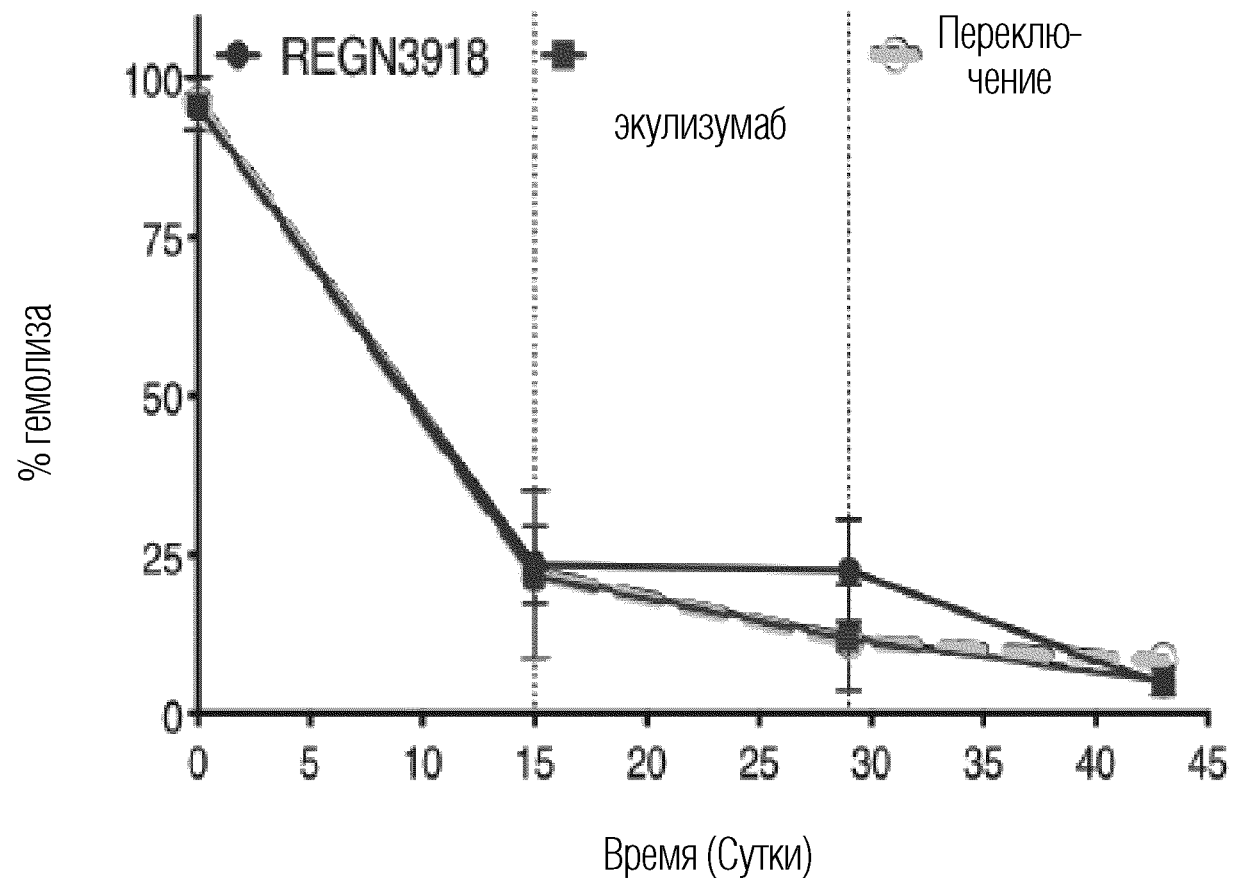
ФИГ. 26А



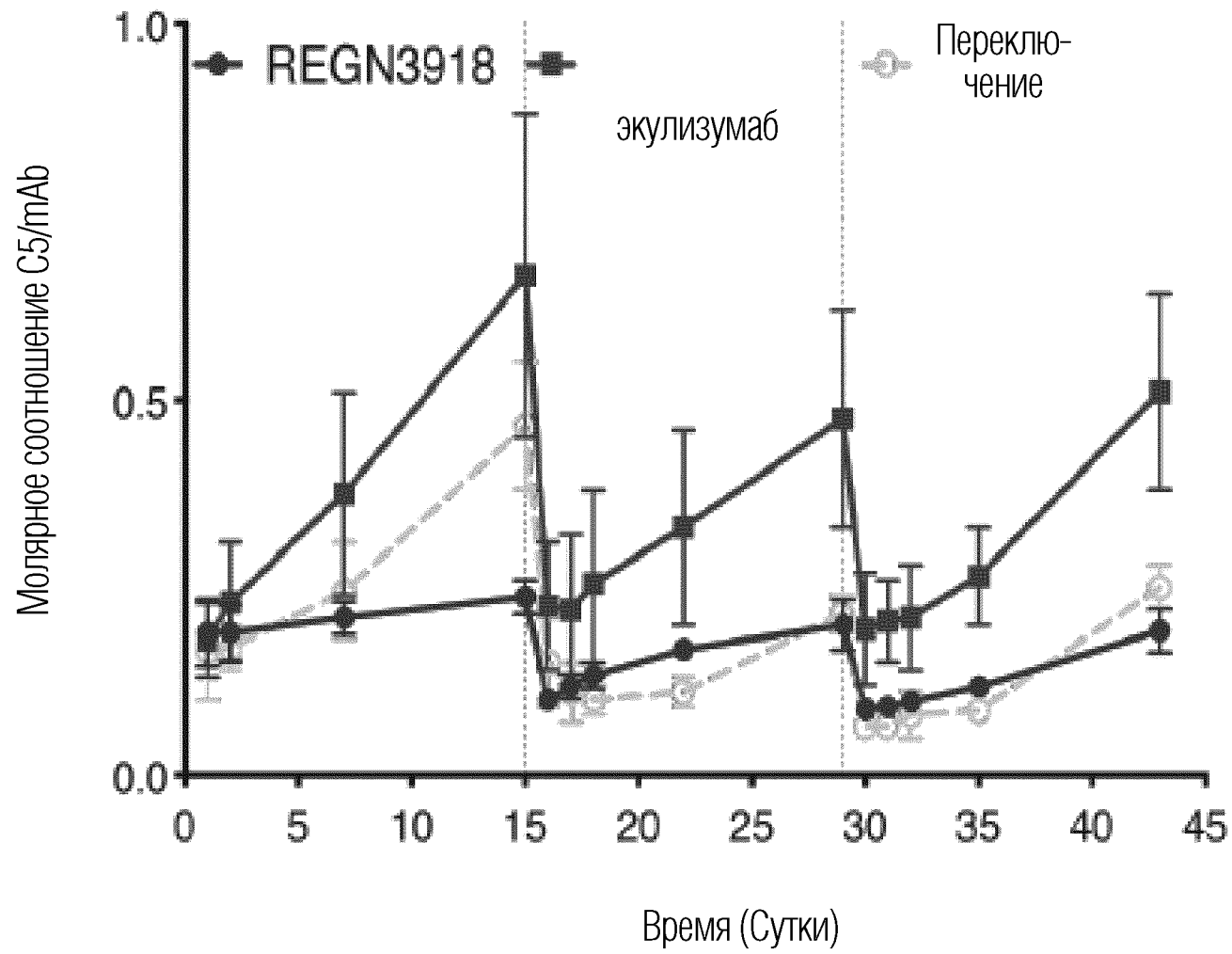
ФИГ. 26В



ФИГ. 26С

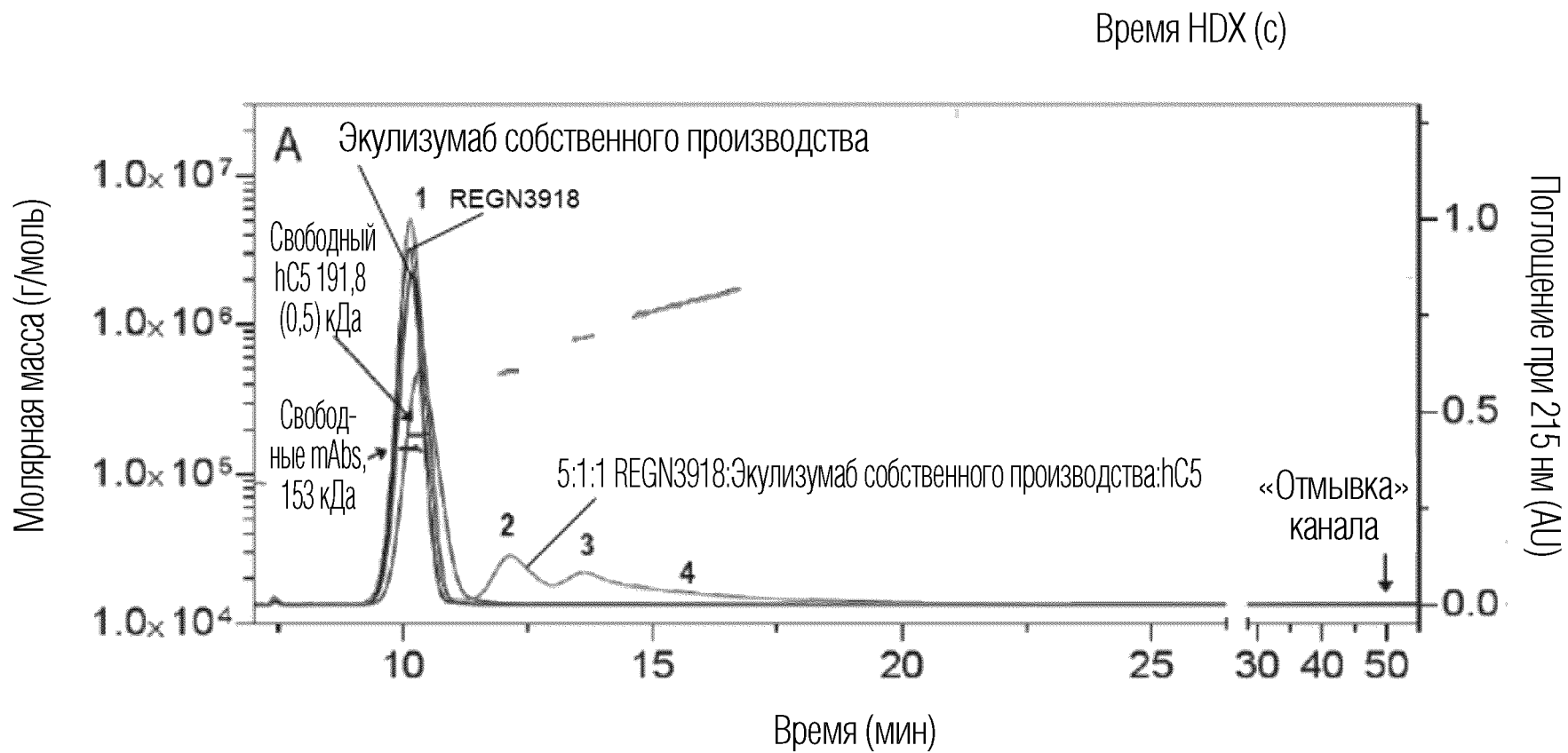


ФИГ. 26D

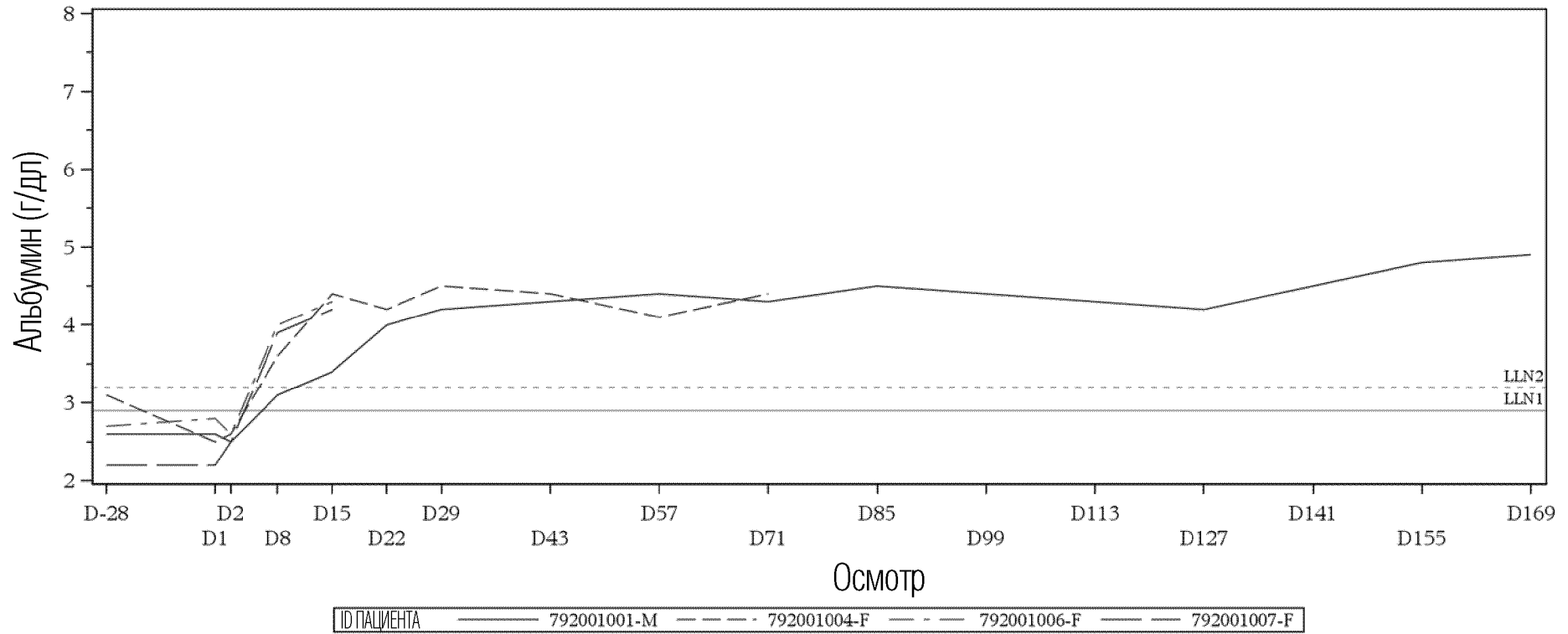


40/53

ФИГ. 27

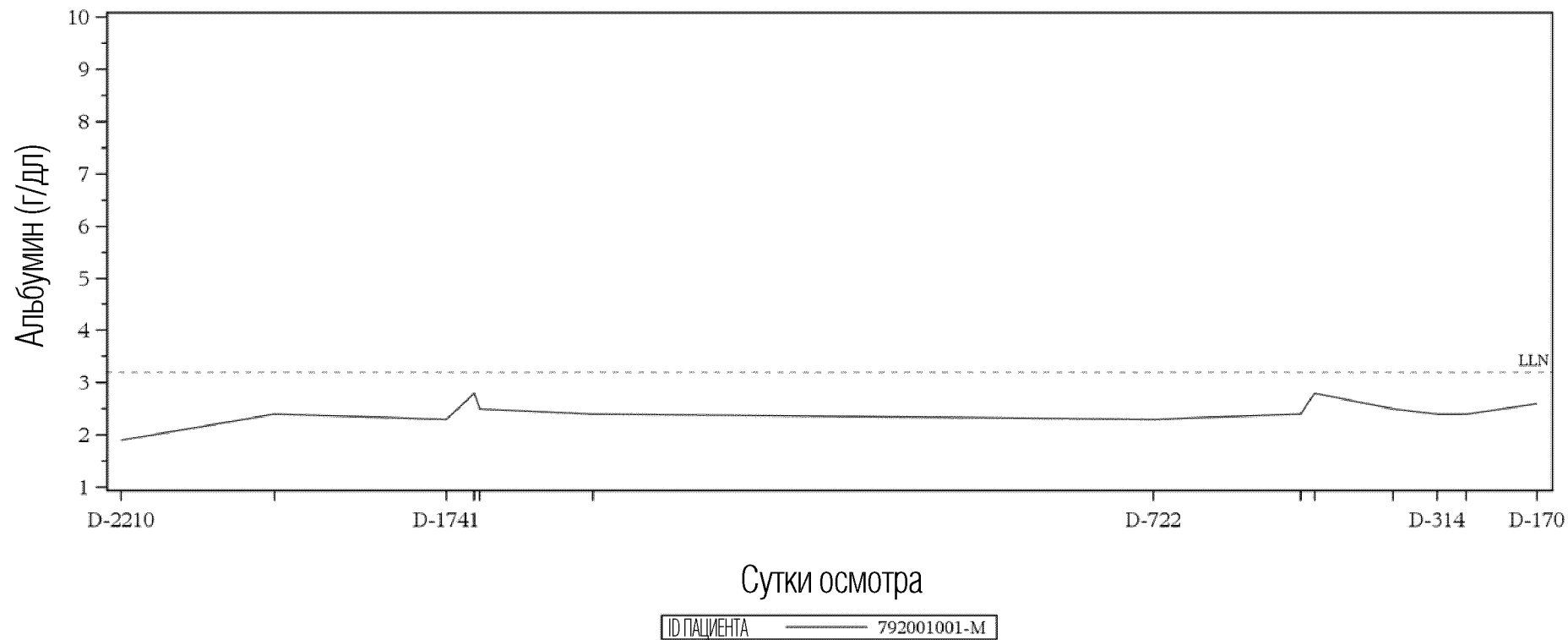


ФИГ. 28А



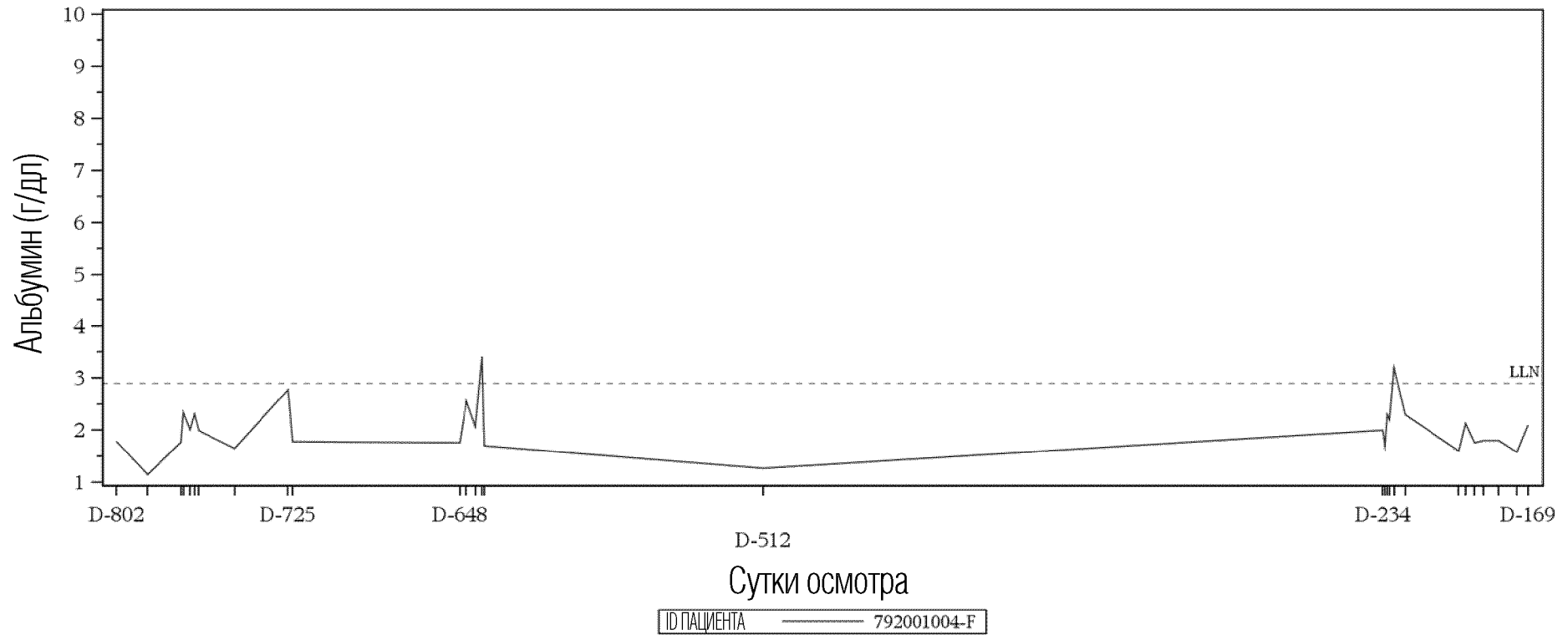
LLN1=2,9 г/дл для женщин, 1-17 лет; LLN2=3,2 г/дл для мужчин, 1-17 лет

ФИГ. 28В



LLN=3,2 г/дл для мужчин, 1-17 лет

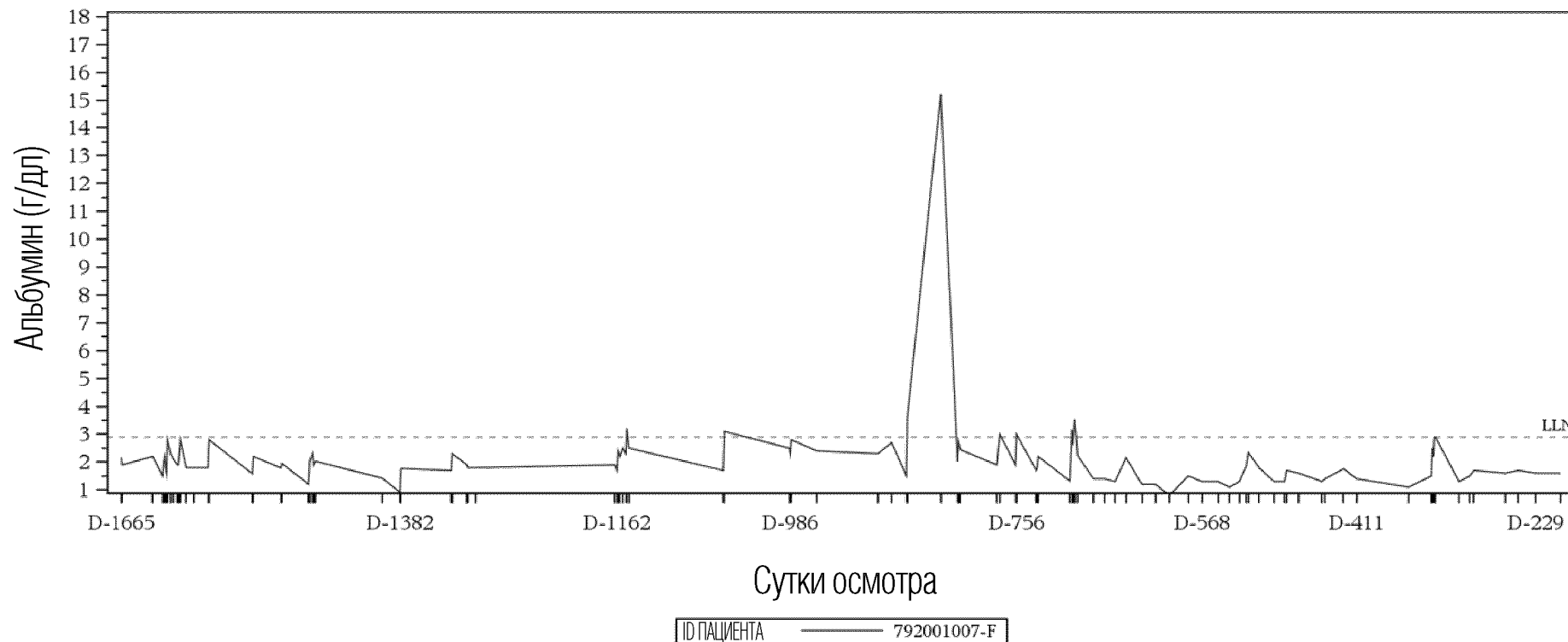
ФИГ. 28С



44/53

LLN=2,9 г/дл для женщин, 1-17 лет

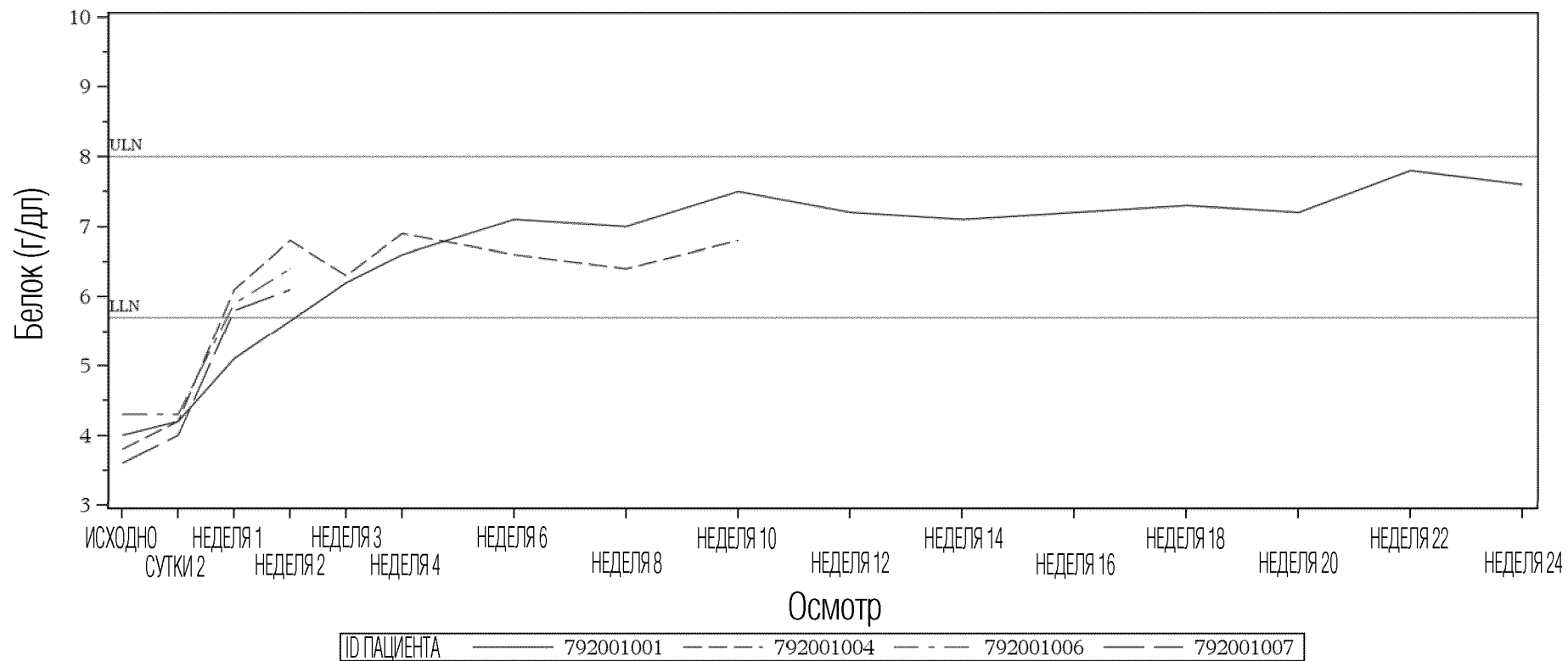
ФИГ. 28Е



46/53

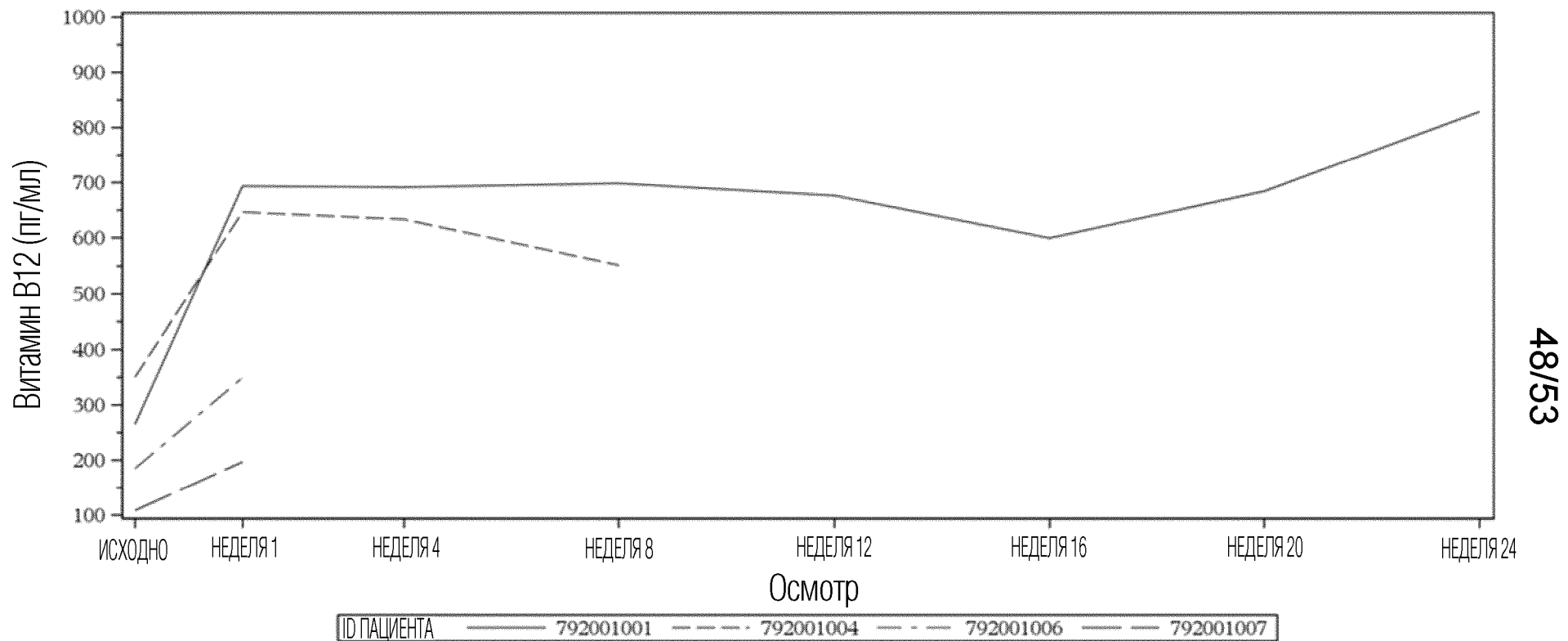
LLN=2,9 г/дл для женщин, 1-17 лет

ФИГ. 29

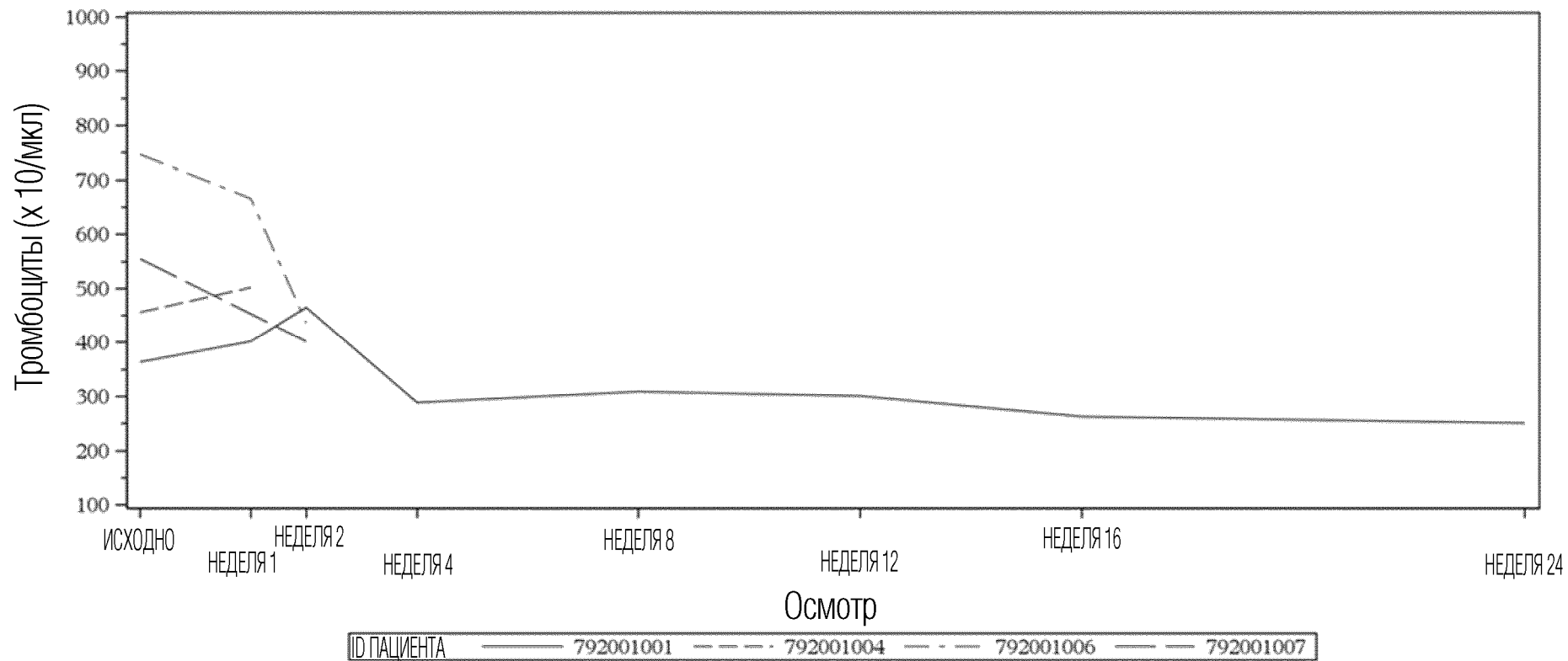


47/53

ФИГ. 30

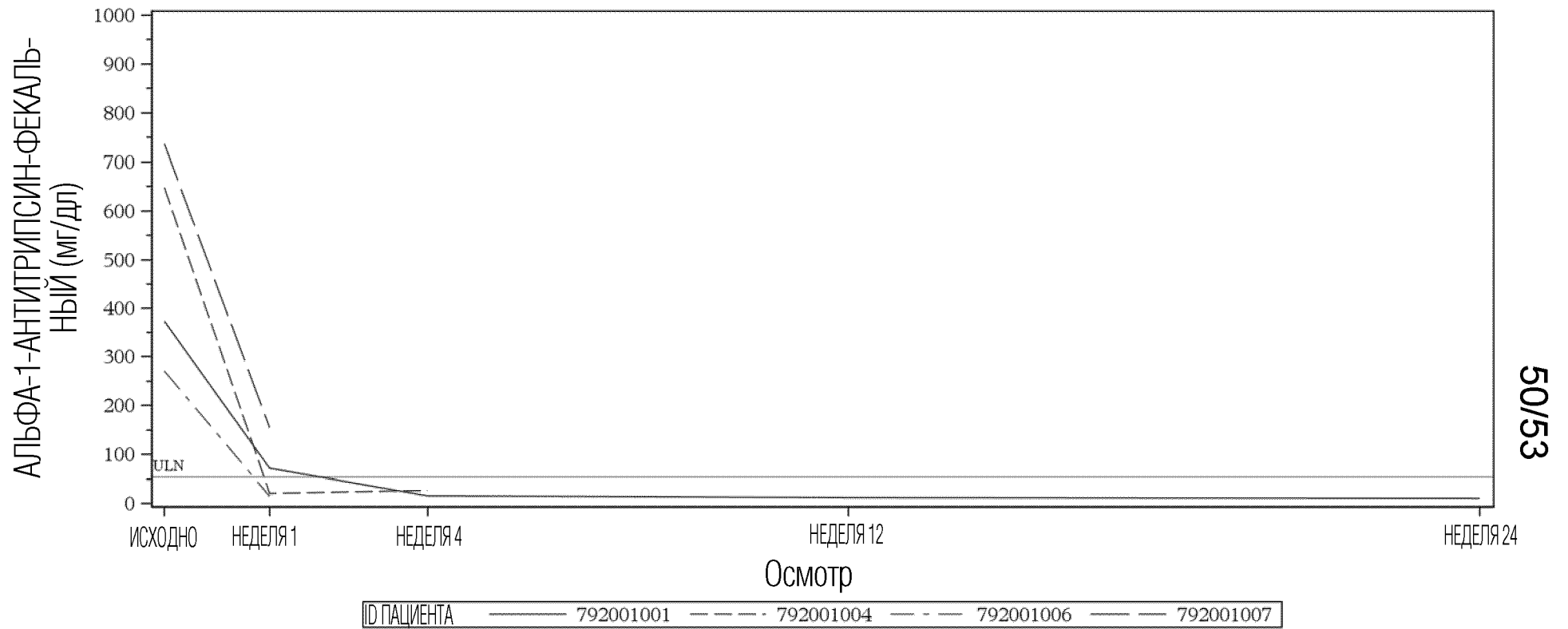


ФИГ. 31

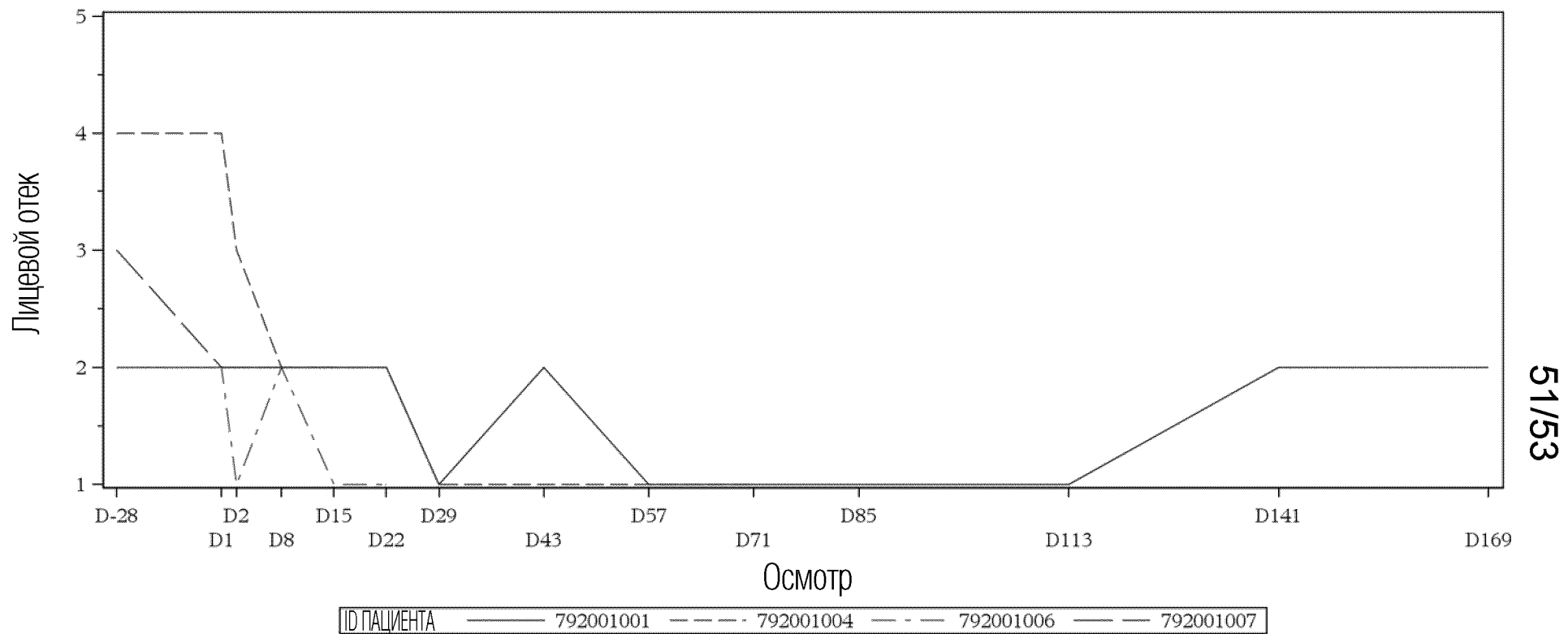


49/53

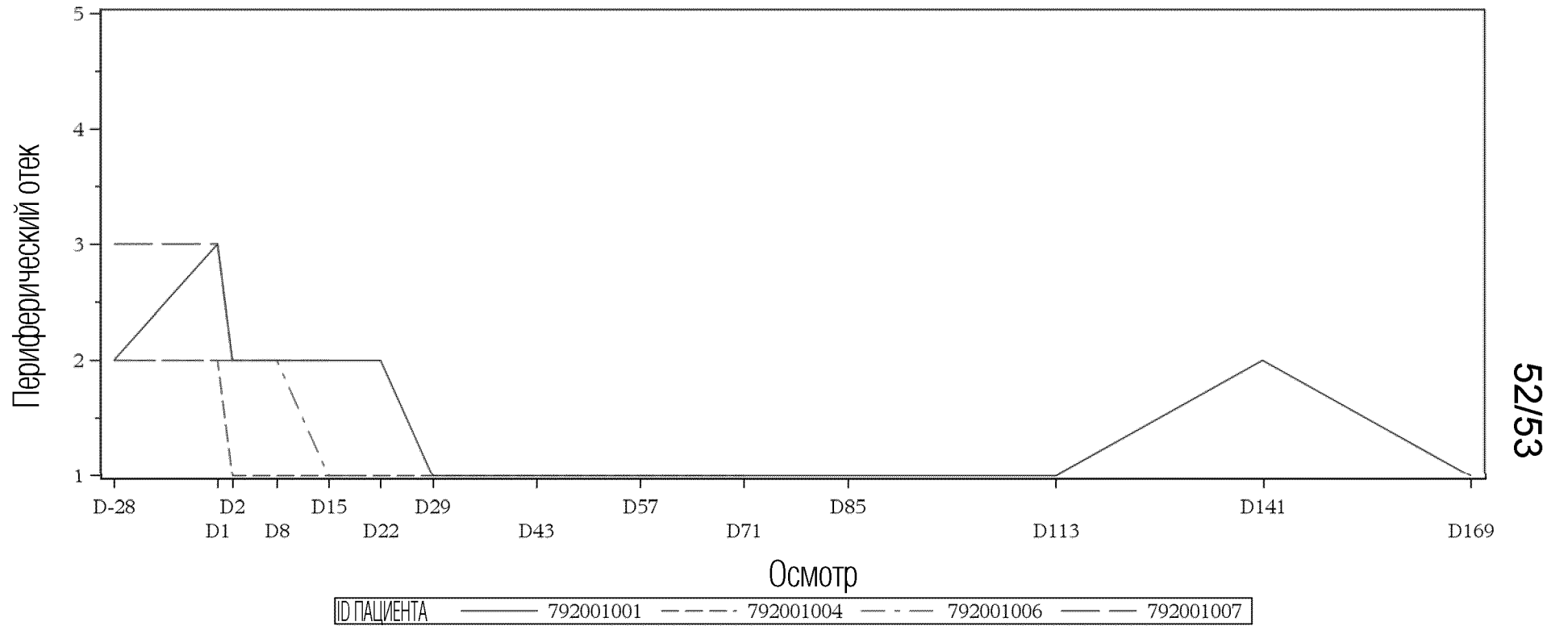
ФИГ. 32



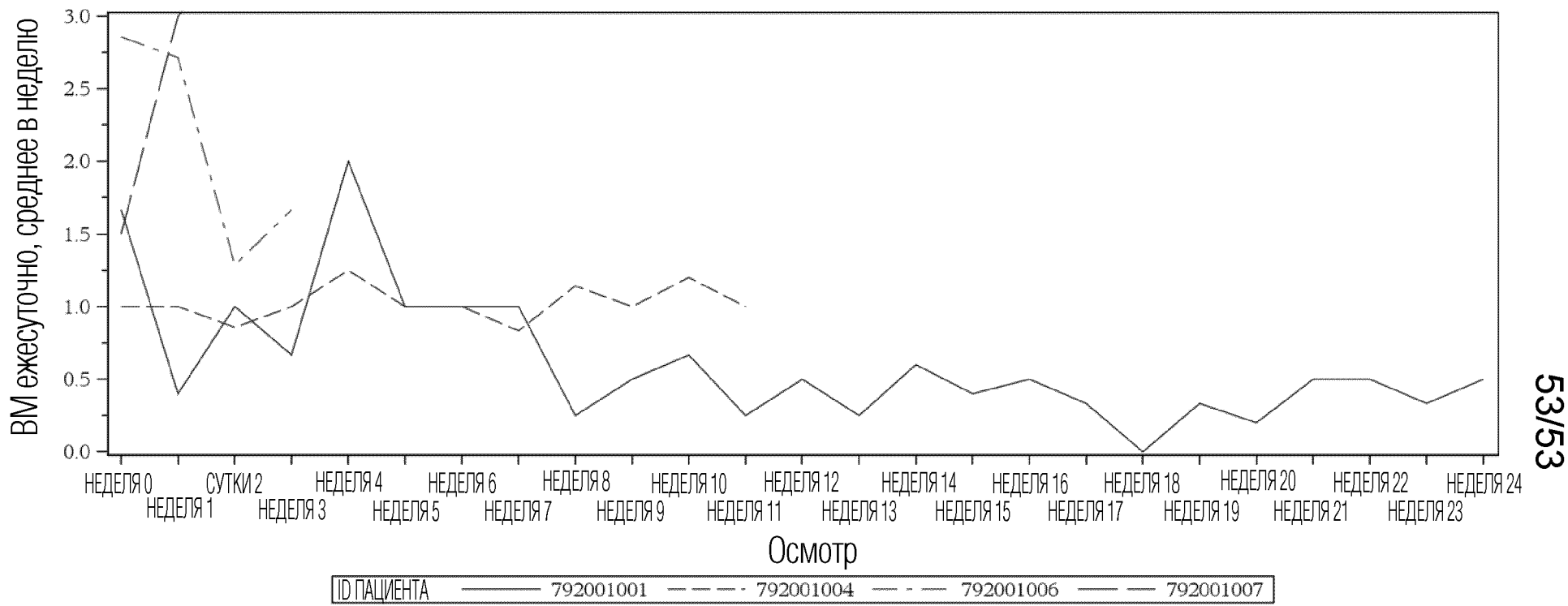
ФИГ. 33



ФИГ. 34



ФИГ. 35



Ежесуточное среднее количество опорожнений кишечника в неделю=Зарегистрированное общее количество ВМ в ходе этой недели/Общее количество зарегистрированных суток на этой неделе;
 Исходная точка=От суток -6 до суток 1