

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291475** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.11.07(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.01.08(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУППЫ ПЕМФИГУС**

(31) 62/958,543; 62/960,647

(72) Изобретатель:
Верхесен Петер, Дююи Патрик (BE)

(32) 2020.01.08; 2020.01.13

(33) US

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

(86) PCT/EP2021/050275

(87) WO 2021/140202 2021.07.15

(71) Заявитель:
АРГЕНКС БВ (BE)

(57) В изобретении описывают способы лечения пемфигуса с использованием антагониста FcRn, такого как эфгартигимод. Способы по настоящему изобретению обеспечивают быстрое начало действия, позволяющее достичь быстрого контроля над заболеванием и поддерживать клиническую ремиссию с применением минимальной дозы кортикостероидов или без них.

	Группа 1 6	Группа 2 5	Группа 3 8	Группа 4 15
Доза эфгартигимода (мг/кг)	10			25
Индукция	Инфузии раз в 4 недели			Еженедельные инфузии до завершения фазы консолидации (ЕоС)
Фаза поддержания	6	8	12	До 34
Дозирование в фазу поддержания	Две дозы на 2й и 6й неделе		Через неделю	
Совместное применение преднизона	Без стероидов или стабильной дозы преднизона (пациенты с рецидивом на фоне терапии)		На усмотрение исследователя (монотерапия или 20 мг/сутки)	20 мг/сутки (пациенты без терапии) или стабильная доза (пациенты с терапией)

A1**202291475****202291475****A1**

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУППЫ ПЕМФИГУС

5 Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по отношению к предварительной заявке на патент США US 62/958543, поданной 8 января 2020 г., и предварительной заявке на патент США US 62/960647, поданной 13 января 2020 г., полное содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылки.

10 Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в настоящее описание посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 14 декабря 2020 года, обозначается 712706_AGX5-052PC_ST25.txt и имеет размер 6362 байта.

15 Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний группы пемфигус, включая вульгарный пемфигус (*pemphigus vulgaris*), также называемый вульгарной пузырчаткой, и листовидный пемфигус (*pemphigus foliaceus*), также называемый листовидной пузырчаткой, но не ограничивается ими. Способы включают применение антагониста неонатального рецептора человека Fc (FcRn), который в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представляет собой препарат эфгартигимод.

25 Предшествующий уровень техники

Пемфигус представляет собой группу хронических заболеваний, которым свойственны пузырчатые образования на эпителии. При данных заболеваниях выработка аутоантител IgG против внеклеточных доменов определенных мембранных белков кератиноцитов приводит к акантолизу (потере межклеточной адгезии между кератиноцитами). Основные формы пузырчатки включают вульгарную пузырчатку (*pemphigus vulgaris* (PV)) и листовидную пузырчатку (*pemphigus foliaceus* (PF)). Современные стратегии лечения пемфигуса различаются по способности вызывать контроль над заболеванием

(DC – disease control) и длительную клиническую ремиссию (CR – durable clinical remission). Кортикостероиды быстро воздействуют на симптомы PV, но для достижения эффективности их необходимо назначать в высоких суточных дозах (например, пероральный преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг/сутки). Если DC не достигается через 3-4 недели, дозу преднизона необходимо увеличить, а у пациентов с очень активным заболеванием может быть предпочтительнее внутривенное (в/в) болюсное введение кортикостероидов (например, метилпреднизолона), особенно в начале лечения. В третьей стадии терапия ритуксимабом (Ritux 3) в сочетании с низкими дозами кортикостероидов позволила у 89% пациентов достичь полной ремиссии после прекращения терапии (CRoff) через 24 месяца, хотя применение только системных кортикостероидов позволило достичь CRoff только у 34% пациентов. Joly P. С соавт., *Lancet* 2017, 389:2031-2040. Хотя лечение ритуксимабом предлагает пациентам с пемфигусом улучшенный терапевтический вариант, ритуксимаб имеет относительно медленное начало действия, требующее одновременного применения кортикостероидов в умеренных и высоких дозах от 0,5 до 1,5 мг/кг/сутки, в зависимости от тяжести заболевания, для индукции DC. Более того, у пациентов, получающих ритуксимаб, в 25-60% случаев возникает рецидив, что требует дополнительных циклов ритуксимаба, а терапия ритуксимабом представляет повышенный риск инфекций вследствие системного истощения В-клеток. Все эти факторы, наряду с тяжелым физическим бременем пемфигуса, делают необходимым быстродействующее лечение, которое позволяет быстро избавиться от волдырей, связанной с ними боли и физического дискомфорта, а также позволяет быстро снизить дозу стероидов, чтобы избежать связанных со стероидами побочных эффектов и токсичности. Таким образом, у пациентов с пемфигусом сохраняется потребность в более безопасном препарате с быстрым началом действия, который позволил бы достичь раннего контроля над заболеванием и поддерживать клиническую ремиссию при минимальной дозе кортикостероидов или без них (например, преднизон 20 мг в сутки, или 10 мг в сутки, или менее).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии того обстоятельства, что антагонисты неонатального рецептора человека Fc (FcRn) высокоэффективны в

лечении пемфигуса и связанных с ним заболеваний. Соответственно, настоящее изобретение в основном направлено, по крайней мере частично, на способы лечения пемфигуса и связанных с пемфигусом заболеваний с помощью антагонистов FcRn.

5 Один из объектов настоящего изобретения относится к способу лечения пемфигуса, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антагониста неонатального рецептора человека Fc (FcRn), при этом у субъекта (а) впервые диагностирован пемфигус, (б) пемфигус рецидивирует или (в) трудно поддается лечению (рефрактерный) пемфигус.

10 Другой объект настоящего изобретения относится к способу лечения пемфигуса, включающему (i) выбор субъекта, у которого (а) впервые диагностирован пемфигус, (б) пемфигус рецидивирующий или (в) пемфигус рефрактерный; и (ii) введение субъекту эффективного количества антагониста неонатального рецептора человека Fc (FcRn).

15 Некоторые объекты настоящего изобретения также основаны на неожиданном открытии того обстоятельства, что антагонисты FcRn могут достичь быстрого контроля над пемфигусом (например, ингибирования образования новых поражений и начала заживления существующих поражений). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над
20 заболеванием может быть достигнут примерно в течение 1 месяца после введения начальной дозы антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием может быть достигнут в течение примерно 3 недель, примерно в течение 2 недель или в течение примерно 1 недели после введения начальной дозы антагониста FcRn. В
25 примерах вариантов осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием может быть достигнут примерно через 14-16 суток после введения начальной дозы антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием может быть достигнут
30 после 1-4 доз (например, введенных инфузиями или подкожными введениями) антагониста FcRn. В некоторых примерах вариантов осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению обеспечивают контроль заболевания после 1 или 2 доз антагониста FcRn (например, введенных инфузиями или подкожными введениями).

Другие объекты настоящего изобретения также основаны на неожиданном открытии того обстоятельства, что антагонисты FcRn, необязательно при совместном введении с кортикостероидом, могут достигать контроля над заболеванием пемфигусом (например, быстрого контроля над заболеванием) при гораздо более низких дозах кортикостероидов по сравнению с традиционными методами лечения. Таким образом, сущность некоторых объектов настоящего изобретения основана на неожиданном открытии того обстоятельства, что способы по настоящему изобретению обеспечивают беспрецедентные уровни «сбереженных кортикостероидов».

10 Например, традиционные методы лечения требуют очень высоких дозировок кортикостероидов в зависимости от массы тела (например, 1 или 2 мг/кг/день). Напротив, в некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут обеспечивать контроль над заболеванием (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов 15 0,5 мг/кг/сутки или менее. В некоторых примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 0,4 мг/кг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над 20 заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 0,3 мг/кг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее 25 примерно 0,25 мг/кг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 0,2 мг/кг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над 30 заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 0,1 мг/кг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например,

быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 0,05 мг/кг/сутки.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению могут обеспечить контроль над заболеванием (например, быстрый контроль над заболеванием) при гораздо более низких фиксированных дозах кортикостероидов, чем обычные методы лечения. Например, если общепринятые методы лечения требуют высоких фиксированных доз кортикостероидов (например, 100-150 мг/сутки), то в некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут достигать контроля над заболеванием (например, быстрого контроля над заболеванием) при дозах кортикостероидов 20 мг/сутки или менее. В некоторых примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 17,5 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 15 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 12,5 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 10 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 9 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 8 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее

примерно 7 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 6 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 5 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 4 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 3 мг/сутки. В других примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 2 мг/сутки. В еще одних примерах вариантов осуществления способов по настоящему изобретению контроль над заболеванием может быть обеспечен (например, быстрый контроль над заболеванием) при дозах кортикостероидов менее примерно 1 мг/сутки.

В других примерах вариантов осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению могут обеспечивать контроль над заболеванием в отсутствие кортикостероидов. Таким образом, в некоторых объектах настоящего изобретения предусматривают монотерапию антагонистом FcRn для лечения заболеваний группы пемфигус.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием достигается в течение примерно 24 недель, примерно 23 недель, примерно 22 недель, примерно 21 недели, примерно 20 недель, примерно 15 недель, примерно 13 недель, примерно 12 недель, примерно 10 недель, примерно 9 недель, примерно 8 недель, примерно 7 недель, примерно 6 недель, примерно 5 недель, примерно 4 недель, примерно 3 недель, примерно 2 недель или примерно 1 недели введения начальной дозы антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием

достигается через 1-24 недели, через 1-20 недель, через 1-15 недель, через 1-13 недель, через 1-12 недель, через 1-10 недель, через 1-6 недель, в течение от 1 до 4 недель, от 1 недели до 16 суток или от 1 до 2 недель введения начальной дозы антагониста FcRn. В конкретном варианте осуществления настоящего

5 изобретения контроль над заболеванием достигается через 1-13 недель после введения начальной дозы антагониста FcRn.

Сущность некоторых других объектов настоящего изобретения основана на неожиданном открытии того обстоятельства, что способы по настоящему изобретению позволяют достичь полной ремиссии (например, отсутствие новых поражений и полное заживление всех выявленных поражений) в течение 10 примерно 4 месяцев после введения начальной дозы антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается в течение примерно 41 недели, примерно 24 недель, примерно 23 15 недель, примерно 22 недель, примерно 21 недели, примерно 20 недель, примерно 15 недель, примерно 13 недель, примерно 12 недель, примерно 10 недель, примерно 9 недель, примерно 8 недель, примерно 7 недель, примерно 6 недель, примерно 5 недель, примерно 4 недель, примерно 3 недель или примерно 2 20 недель после введения начальной дозы антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается через 2-41 неделю, 2-24 недели, 2-20 недель, 2-15 недель, 2-13 недель, 2-12 25 недель, 2-10 недель или 2-6 недель после введения начальной дозы антагониста FcRn. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается через 2-41 неделю после введения начальной дозы антагониста FcRn. В примерах вариантов осуществления настоящего 30 изобретения полную ремиссию достигают после двухнедельного введения антагониста FcRn и примерно 2 мг/кг/сутки кортикостероида или менее (например, примерно 1 мг/кг/сутки, примерно 0,75 мг/кг/сутки, примерно 0,5 мг/кг/сутки, примерно 0,4 мг/кг/сутки, примерно 0,35 мг/кг/сутки, примерно 0,3 мг/кг/сутки, примерно 0,29 мг/кг/сутки, примерно 0,28 мг/кг/сутки, примерно 0,27 мг/кг/сутки, примерно 0,26 мг/кг/сутки, примерно 0,25 мг/кг/сутки, примерно 0,24 мг/кг/сутки, примерно 0,23 мг/кг/сутки, примерно 0,22 мг/кг/сутки, примерно 0,21 мг/кг/сутки или примерно 0,2 мг/кг/сутки). В примерах вариантов осуществления настоящего изобретения полную ремиссию

достигают после введения в течение недели антагониста FcRn и примерно 2 мг/кг/сутки кортикостероида или менее (например, примерно 1 мг/кг/сутки, примерно 0,75 мг/кг/сутки, примерно 0,5 мг/кг/сутки, примерно 0,4 мг/кг/сутки, примерно 0,35 мг/кг/сутки, примерно 0,3 мг/кг/сутки, примерно 0,29 мг/кг/сутки, 5 примерно 0,28 мг/кг/сутки, примерно 0,27 мг/кг/сутки, примерно 0,26 мг/кг/сутки, примерно 0,25 мг/кг/сутки, примерно 0,24 мг/кг/сутки, примерно 0,23 мг/кг/сутки, примерно 0,22 мг/кг/сутки, примерно 0,21 мг/кг/сутки или примерно 0,2 мг/кг/сутки). В примерах вариантов осуществления настоящего изобретения полную ремиссию достигают после двухнедельного введения 10 антагониста FcRn и примерно 20 мг/сутки кортикостероида или менее (например, примерно 20 мг/сутки, примерно 17,5 мг/сутки, примерно 15 мг/сутки, примерно 10 мг/сутки, примерно 5 мг/сутки, примерно 4 мг/сутки, примерно 3 мг/сутки, примерно 2 мг/сутки или примерно 1 мг/сутки). В примерах вариантов осуществления настоящего изобретения полную 15 клиническую ремиссию достигают после недельного введения антагониста FcRn и примерно 20 мг/сутки кортикостероида или менее (например, примерно 20 мг/сутки, примерно 17,5 мг/сутки, примерно 15 мг/сутки, примерно 10 мг/сутки, примерно 5 мг/сутки, примерно 4 мг/сутки, примерно 3 мг/сутки, примерно 2 мг/сутки или примерно 1 мг/сутки). В некоторых примерах вариантов 20 осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению могут привести к полной клинической ремиссии в отсутствие кортикостероидов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению обеспечивают улучшение индекса области поражения пемфигусом (Pemphigus Disease Area Index – PDAI) по меньшей мере примерно 25 на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80% или по меньшей мере примерно на 90%. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению позволяют дать полную оценку активности PDAI, равную 6 или менее (например, полная оценка активности PDAI равна 6, полная 30 оценка активности PDAI равна 5, полная оценка активности PDAI равна 4, полная оценка активности PDAI равна 3, полная оценка активности PDAI равна 2, полная оценка активности PDAI равна 1 полная оценка активности PDAI равна 0).

Описание других объектов настоящего изобретения основано на неожиданном открытии того обстоятельства, что способы по настоящему изобретению достигают синергических эффектов, когда антагонисты FcRn сочетаются с низкими дозами кортикостероидов. Не основываясь на какой-либо

5 определенной теории, был сделан вывод, что комбинация антагонистов FcRn и кортикостероидов способна стимулировать новую базальную мембрану (например, посредством синтеза десмоглеина 1 (т.е. DSG1 или Dsg-1) и/или десмоглеина 3 (т.е. DSG3 или Dsg-3) при одновременном удалении патогенных аутоантител (например, анти-DSG1 или анти-DSG3 аутоантител).

10 Следовательно, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят в комбинации с низкими дозами кортикостероида (например, около 0,2, или около 0,25, или около 0,5 мг/кг/день перорального преднизолона или его эквивалентов). В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения

15 кортикостероид вводят перорально в низких дозах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид вводят местно на кожу. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид вводят системно путем внутривенной инъекции или инфузии.

Сушность еще одних объектов настоящего изобретения основана на

20 неожиданном открытии того обстоятельства, что пациентов с недавно диагностированным пемфигусом и пациентов с пемфигусом, ранее получавших лечение кортикостероидами, можно лечить антагонистом FcRn, а затем снижать дозу лечения кортикостероидами намного раньше и/или при более высоких начальных уровнях кортикостероидов, чем при традиционных методах лечения.

25 Например, традиционные методы лечения обычно требуют длительного лечения пемфигуса кортикостероидами и постепенного и минимального снижения дозы кортикостероидов после достижения контроля над заболеванием. Напротив, способы по настоящему изобретению могут начинать постепенное снижение дозы кортикостероидов намного раньше и с более значительным снижением

30 дозы, чем при обычных методах лечения. Таким образом, аспектом настоящего изобретения является способ лечения пемфигуса, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антагониста человеческого неонатального Fc-рецептора (FcRn) и начальной снижающейся

дозы кортикостероида, начиная с ≤ 2 мг преднизолона/кг. /день или эквивалент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения начальная постепенно снижающаяся доза меньше или равна примерно 1,5, примерно 1,0, примерно 0,75, примерно 0,5 или примерно 0,2 мг преднизолона/кг/день или его эквивалента. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения начальная снижающаяся доза кортикостероида составляет $\leq 0,5$ мг преднизолона/кг/день или его эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения снижение дозы кортикостероидов можно начинать после достижения контроля над заболеванием. Как отмечалось выше, неожиданным открытием является то, что пациенты с пемфигусом, получающие лечение антагонистом FcRn, могут начать постепенно снижать дозу кортикостероидов намного раньше, чем при традиционной терапии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения постепенное снижение дозы кортикостероидов может начинаться примерно в течение 10 недель, примерно 9 недель, примерно 8 недель, примерно 7 недель, примерно 6 недель, примерно 5 недель, примерно 4 недель, примерно 3 недель и примерно 2 недель после введения начальной дозы антагонист FcRn. В других вариантах осуществления настоящего изобретения снижение дозы кортикостероидов может начинаться после достижения контроля над заболеванием или после полной клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения постепенное снижение дозы кортикостероидов может быть начато примерно через 1 месяц, примерно через 3 недели, примерно через 2 недели или примерно через 1 неделю после введения начальной дозы антагониста FcRn.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения предусматривают способы, которые позволяют быстрее снижать дозы кортикостероидов по сравнению с обычными методами лечения. Например, если традиционная терапия позволяет снижать дозу кортикостероидов один раз в месяц, то по настоящему изобретению можно понижать дозу антагонистов FcRn чаще, при условии, что сохраняется контроль над заболеванием. В некоторых примерах вариантов осуществления настоящего изобретения уменьшение начальной или последующей постепенно снижаемой дозы может происходить каждые 3 недели. В других иллюстративных вариантах осуществления

настоящего изобретения понижение начальной или последующей постепенно
снижаемой дозы может происходить каждые 2 недели. В других примерах
вариантов осуществления настоящего изобретения уменьшение начальной или
последующей постепенно снижающейся дозы может происходить каждую
5 неделю. В других примерах вариантов осуществления настоящего изобретения
уменьшение дозы кортикостероидов может включать понижение примерно на
0,5 мг/кг/день преднизолона или его эквивалента примерно каждую неделю,
примерно каждые две недели или примерно каждый месяц. В некоторых
вариантах осуществления настоящего изобретения уменьшение дозы
10 кортикостероидов может включать понижение примерно на 0,25 мг/кг/день
преднизолона или его эквивалента примерно каждую неделю, примерно каждые
две недели или примерно каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления
настоящего изобретения уменьшение дозы кортикостероидов может включать
понижение примерно на 0,1 мг/кг/день преднизона или его эквивалента
15 примерно каждую неделю, примерно каждые две недели или примерно каждый
месяц.

В соответствии с каждым из предыдущих объектов:

в примерах вариантов осуществления настоящего изобретения антагонист
FcRn способен связываться с FcRn и предотвращать рециркуляцию IgG и/или
20 вызывать снижение уровня IgG. В некоторых вариантах осуществления
настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области или
домена Fc и не имеет антигенсвязывающего сайта. В некоторых других
вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn
представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые
25 специфически связываются с FcRn и ингибируют связывание иммуноглобулина с
FcRn.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист
FcRn представляет собой фрагмент Fc антитела IgG1 человека, который был
сконструирован для повышения аффинности к FcRn. В некоторых
30 иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист
FcRn состоит из варианта области Fc. В некоторых иллюстративных вариантах
осуществления настоящего изобретения вариант области Fc состоит из двух
доменов Fc, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная

последовательность каждого из доменов Fc выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к FcRn или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело IgG4 (например, розаноликсизумаб или ориланолимаб). В других вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к FcRn или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело IgG1 (например, нипокалимаб или батоклимаб).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус включает вульгарный пемфигус (PV), листовидный пемфигус (PF) или как PV, так и PF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигусом является вульгарный пемфигус (PV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигусом является листовидный пемфигус (PF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус включает как вульгарный пемфигус (PV), так и листовидный пемфигус (PF).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вульгарный пемфигус (PV) относится к подтипу с преимущественным поражением слизистых оболочек. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вульгарный пемфигус (PV) относится к подтипу с поражением кожи

и слизистых. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вульгарный пемфигус (PV) относится к кожному подтипу.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект имеет легкую, среднюю или тяжелую форму пемфигуса, которую
5 классифицируют в соответствии с индексом области поражения пемфигусом (PDAI – Pemphigus Disease Area Index).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта развивается легкая форма пемфигуса по классификации PDAI. В примерах вариантов осуществления настоящего изобретения пемфигус или связанное с
10 пемфигусом расстройство обозначается показателем PDAI менее 15.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта развивается умеренная форма пемфигуса по классификации PDAI. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство, связанное с пемфигусом, может быть в форме от умеренной до тяжелой по классификации
15 PDAI. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект с диагнозом пемфигус обозначается показателем PDAI в диапазоне ≥ 15 и < 45 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется тяжелая форма пемфигуса. В иллюстративных вариантах осуществления субъект, страдающий тяжелой формой пемфигуса, имеет показатель PDAI ≥ 45 .

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется рефрактерная форма пемфигуса.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус диагностирован впервые. В других вариантах осуществления настоящего изобретения форма пемфигуса рецидивирующая.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят субъекту внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят субъекту подкожно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn входит в состав совместно с
30 гиалуронидазой и вводится подкожно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) до получения контроля над заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят реже раза в неделю (например, раз в 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток; или раз в 2, 3, 4, 5, 6 недель) до получения контроля над заболеванием.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят 1-2 раза в неделю в дозе примерно 10 мг/кг или примерно 25 мкг/кг до достижения контроля над заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят совместно с дозой кортикостероида 10 мг/сутки или меньше.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает введение понижающейся дозы кортикостероида, начиная с ≤ 2 мг/кг/день преднизона или его эквивалента, более предпочтительно начиная с $\leq 1,5$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента, еще более предпочтительно начиная с ≤ 1 мг/кг/день преднизона или его эквивалента или $\leq 0,5$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения понижающуюся дозу
15 кортикостероида вводят после достижения контроля над заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид вводят системно.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием получают без совместного применения кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контроль над заболеванием достигают без совместного введения преднизона.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) до полной ремиссии (например, оценка PDAI равна 0).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят раз в неделю или два раза в неделю в дозе примерно 10 мг/кг или примерно 25 мг/кг до полной ремиссии (например, оценка PDAI равна 0).

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят реже раза в неделю (например, раз в 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток; или раз в 2, 3, 4, 5 или 6 недель) до полной ремиссии (например, оценка PDAI равна 0).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероидов 20 мг/день или менее.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероидов 10 мг/день или менее.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается без совместного введения кортикостероидов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения постепенно понижающуюся дозу кортикостероида вводят после достижения контроля над заболеванием или полной клинической ремиссии.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно раз в неделю.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе от 10 мг/кг до 30 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят совместно с гиалуронидазой подкожно.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят совместно подкожно в фиксированной дозе примерно от 750 мг до примерно 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе примерно

от 1000 мг до примерно 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе около 1000 мг дважды в день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) в фиксированной дозе примерно от 750 мг до примерно 1750 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) в фиксированной дозе примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) в дозе примерно от 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) в дозе примерно от 750 мг до примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю или чаще (например, раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) в дозе примерно 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn сначала вводят подкожно в фиксированной дозе около 1000 мг дважды в один и тот же день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят в фазе индукции и в фазе консолидации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят в фазе индукции и в фазе консолидации, причем

(i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю или раз в две недели и кортикостероид вводят в дозе 0,5 мг/кг/день преднизона или его эквивалента до достижения контроля над заболеванием, и

(ii) во время фазы консолидации дозу антагониста FcRn уменьшают, или интервал дозирования антагониста FcRn удлиняют, и/или уменьшают дозу кортикостероида, или удлиняют интервал дозирования кортикостероида до конечной дозы консолидации или эффективного интервала дозирования для предотвращения появления новых повреждений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции интервал дозирования антагониста FcRn равен одной неделе или осуществляется чаще (например, дозирование раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе примерно от 750 мг до примерно 1750 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в дозе примерно от 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в дозе примерно от 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в дозе примерно от 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn сначала вводят подкожно в фиксированной дозе примерно 1000 мг дважды за один день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации интервал дозирования антагониста FcRn составляет один раз в неделю или чаще (например, интервал дозирования каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации антагонист FcRn вводят реже одного раза в неделю (например, интервал дозирования каждые 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток; или интервал дозирования каждые 2, 3 или 4 недели) до достижения контроля над заболеванием. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации интервал дозирования антагониста FcRn составляет одну неделю или каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает фазу индукции и фазу консолидации, причем (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю вместе с дозой кортикостероида 2 мг/кг/день или меньше (например, 0,5 мг/кг/день преднизона или его эквивалента) до достижения контроля над заболеванием, и (ii) во время фазы консолидации доза антагониста FcRn снижается, или интервал дозирования

антагониста FcRn удлиняют, и/или уменьшают дозу кортикостероидов, или удлиняют интервал дозирования кортикостероидов до конечной дозы консолидации или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает поддерживающую фазу, причем (iii) во время поддерживающей фазы доза в конце фазы консолидации, или интервал дозирования антагониста FcRn и/или преднизона сохраняют до полного исчезновения поражений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время поддерживающей фазы интервал дозирования антагониста FcRn составляет один раз в неделю или осуществляется чаще (например, интервал дозирования составляет каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время поддерживающей фазы интервал дозирования антагониста FcRn составляет одну неделю. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время поддерживающей фазы интервал дозирования антагониста FcRn осуществляется реже одного раза в неделю (например, интервал дозирования составляет каждые 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней; или интервал дозирования составляет каждые 2, 3, 4, 5 или 6 недель). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время поддерживающей фазы интервал дозирования антагониста FcRn составляет две недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе от 10 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от 750 мг до 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе 1000 мг или 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn сначала вводят подкожно в фиксированной дозе примерно 1000 мг два раза в один день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации интервал дозирования антагониста FcRn составляет одну
5 неделю, каждые 2 недели или реже.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время поддерживающей фазы интервал дозирования антагониста FcRn составляет одну неделю, каждые 2 недели, каждые 4 недели или реже.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус
10 достигает полной ремиссии после лечения антагонистом FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида 2 мг/кг/день преднизона (или его эквивалента) или меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида 1 мг/кг/день преднизона (или
15 его эквивалента) или меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,5$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,3$ мг/кг/день преднизона или его
20 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,2$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,1$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента. В
25 некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно от $\leq 0,2$ мг/кг/день преднизона или его эквивалента до примерно 0,50 мг/кг/день преднизона или его эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная
30 ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно 20 мг/день преднизона (или его эквивалента) или меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно 15 мг/день преднизона (или его эквивалента) или

меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно 10 мг/день преднизона (или его эквивалента) или меньше (например, примерно 10, примерно 9, примерно 8, примерно 7 или примерно 6 мг/день преднизона (или его эквивалента)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно 5 мг/день преднизона (или его эквивалента) или меньше (например, примерно 5, примерно 4, примерно 3, примерно 2, примерно 1 или примерно 0,5 мг/день преднизона (или его эквивалента)).

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается без кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,5$ мг/кг/сутки преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,4$ мг/кг/сутки преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,3$ мг/кг/сутки преднизона или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,2$ мг/кг/сутки преднизолонa или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,1$ мг/кг/сутки преднизолонa или его эквивалента.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 10 мг/сутки преднизона или его эквивалента (например, примерно 10 мг, примерно 9 мг, примерно 8 мг, примерно 7 мг или примерно 6 мг/день преднизона (или его эквивалента)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 5 мг/сутки преднизона или его эквивалента (например, примерно 5 мг, примерно 4 мг, примерно 3 мг или примерно 2 мг/сутки преднизона (или его эквивалента)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 2 мг/сутки преднизолонa или

его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается без кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется рефракторный пемфигус.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект является ритуксимаб-резистентным.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта непереносимость кортикостероидов.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает введение субъекту агента, истощающего В-клетки (например, ритуксимаба).

Краткое описание фигур

15 Фигура 1. Схема завершенной второй фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с вульгарным и листовидным пемфигусом.

20 Фигура 2. Блок-схема, показывающая распределение пациентов для анализа наборов данных по безопасности и анализа наборов данных по эффективности, а также их распределение по группам во 2й фазе исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с вульгарным и листовидным пемфигусом.

25 Фигура 3. Суммирование первых промежуточных результатов 2й фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Крайняя дата для данных исследования фазы 2: 7 ноября 2019 г. В популяцию пациентов входили пациенты с вульгарным пемфигусом (PV) с преобладанием подтипов поражения слизистых оболочек (N = 8), кожно-слизистых (N = 10) и кожных (N = 1), а также больных листовидной пузырчаткой (PF) (N=4). У 30 пациентов наблюдалось снижение индекса площади заболевания пузырчаткой (PDAI), которое коррелировало со снижением количества патогенных аутоантител IgG4 (DSG-1 и DSG-3) после начальной индуцирующей дозы эфгартигимода и последующего еженедельного или двухнедельного поддерживающего дозирования эфгартигимода.

30 Фигуры 4А-4Г. Клиническая эффективность эфгартигимода, оцененная по индексу области поражения пемфигусом (Pemphigus Disease Area Index – PDAI) в четырех группах пациентов 2й фазы исследования (первоначальные промежуточные результаты исследования 1701; крайняя дата для данных 2й

фазы исследования: 7 ноябрь 2019 г.). Группа 1: 10 мг/кг внутривенно, индукция эфгартигимода = 4 инфузии (3 недели), поддерживающая терапия = 2 инфузии (6 недель). Группа 2: Скрининг: разрешить прием подходящего перорального преднизона для стабилизации активности заболевания при скрининге, который
5 следует продолжить в стабильной дозе при индукции (факультативная мера). Индукция: та же доза (10 мг/кг внутривенно) и частота введения. Поддерживающая терапия: два дополнительных введения увеличивают продолжительность поддерживающей терапии до 8 недель (введение раз в две недели в течение 8 недель). Последующее наблюдение: одно дополнительное
10 последующее посещение (2-я неделя) и продление до 10 недель. Группа 3: Скрининг: Разрешить подходящий пероральный преднизон для стабилизации активности заболевания при скрининге, может быть дополнительно увеличен при любом визите после исходного уровня (все пациенты). Индукция: та же доза (10 мг/кг внутривенно) и частота введения. Поддерживающая терапия: 2
15 дополнительных введения, продолжительность поддерживающей терапии увеличивается до 12 недель (дозировка каждые две недели в течение 12 недель). Последующие 10 недель лечения нет. Фигура 4А, группа 1; фигура 4Б, группа 2; фигура 4В, группа 3; фигура 4Г, группа 4.

Большинство пациентов продемонстрировало значительное улучшение
20 показателей PDAI: в группе 1 наблюдается корреляция снижения IgG с уменьшением анти-Dsg с улучшением показателей PDAI, ранним достижением контроля над заболеванием (DC) (монотерапия/в комбинации) и субоптимальными дозами эфгартигимода при поддерживающей терапии; в
группе 2 поддерживающая терапия была улучшена за счет приема
25 эфгартигимода раз в две недели. В группе 3 у всех пациентов, в конечном счете связанных с преднизоном, поддерживающая терапия дополнительно улучшала симптомы, а EoC/CR (окончание консолидации/полная ремиссия) отмечалась при пероральном назначении преднизона. В группе 4 были отмечены
30 существенные улучшения по шкале PDAI, была высокая частота EoC и CR, когда преднизон не понижали до CR.

Фигуры 5А-5Г. Клиническая эффективность у пациентов со средней степенью тяжести во второй фазе исследования (PDAI 15-44 на исходном уровне). Фиг. 5А, группа 1; фиг. 5Б, группа 2, фиг. 5В, группа 3; фиг. 5Г, группа

4. У большинства пациентов наблюдали существенные улучшения по шкале PDAI: группа 1 состояла из трех пациентов со средней степенью тяжести (3 PV, 0 PF); группа 2 состояла из двух пациентов со средней степенью тяжести (2 PV, 0 PF); группа 3 состояла из четырех пациентов со средней степенью тяжести (4 PV, 0 PF); и группа 4 состояла из пяти пациентов со средней степенью тяжести (1 PV, 4 PF). Данные взяты из первоначальных промежуточных результатов исследования 1701 эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019.

10 Фигуры 6А-6Д. Графики показателей активности PDAI в зависимости от времени в А) группе 1, Б) группе 2, В) группе 3, Г) группе 4 пациентов с вульгарным пемфигусом, Д) группе 4 пациентов с листовидным пемфигусом. Данные получены из окончательных результатов второй фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 28 октября 2020 г.

15 Фигура 7А и 7Б. Клиническая эффективность, оцениваемая по общему IgG (фиг. 7А) и активности по индексу PDAI (фиг. 7Б) на группу. Существует корреляция между снижением уровня IgG, снижением уровня аутоантител и улучшением показателей PDAI. Пациенты в группах 1 и 2 лечились монотерапией эфгартигимодом или в комбинации с преднизолоном. Все пациенты в группе 3 в конечном итоге связаны с преднизолоном. Пациентов группы 4 лечили в комбинации с преднизолоном по протоколу. Данные взяты из первоначальных промежуточных результатов 2й фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.

25 Фигуры 8А и 8Б. Фармакодинамические (PD) данные по снижению общего IgG во второй фазе исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Профили PD показаны для четырех еженедельных введений эфгартигимода в дозе 25 мг/кг. Фиг. 8А, фармакодинамический профиль (PD) у пациентов с PV. Фиг. 8Б, фармакодинамический профиль (PD) у здоровых добровольцев (HV) и у пациентов с вульгарным пемфигусом (PV). Сходные фармакодинамические профили (PD) наблюдают у пациентов с PV и здоровыми волонтерами (HV – healthy volunteer) в соответствии с ожиданиями, основанными на HV и моделировании. Данные взяты из первоначальных

30

промежуточных результатов исследования. Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.

5 Фигуры 9А и 9Б. Фармакодинамические данные (PD) по снижению общего IgG у пациентов с PV, у здоровых добровольцев (HV), а также по другим показателям. Профили PD показаны для четырех еженедельных введений эфгартигимода в дозе 10 мг/кг. Фиг. 9А, профиль PD у пациентов с PV. Фиг. 9Б, профили PD у пациентов с HV, PV, миастенией гравис (MG – myasthenia gravis) и иммунной тромбоцитопенией (ИТР – immune thrombocytopenia). Данные взяты из первоначальных промежуточных результатов исследования второй фазы (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.

10 Фигуры 10А и 10Б. Уровни общего IgG в сыворотке в группах А) 1-3, Б) 4. Данные взяты из окончательных результатов 2й фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения 2й фазы исследования: 24 июня 2020 г.

15 Фигуры 11А-11З. Уровни в сыворотке IgG подклассов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 в группах 1-3 (А-Г) и в группе 4 (Д-З). Данные получены из окончательных результатов 2й фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 24 июня 2020 г.

20 Фигуры 12А-12Г. Уровни в сыворотке аутоантител к десмоглеину 1 в группах 1-3 (фиг. 12А) и группе 4 (фиг. 12Б) и аутоантител к десмоглеину 3 в группах 1-3 (фиг. 12В) и группе 4 (фиг. 12Г) в динамике. Данные получены из окончательных результатов исследования 2й фазы (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом.

25 Фигура 13. Диаграмма, иллюстрирующая дизайн 3й фазы клинического исследования, описанного в примере 12. ABQOL = Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (качество жизни при аутоиммунном буллезном заболевании); CR=полная клиническая ремиссия (complete clinical remission); CRmin = полная ремиссия при минимальной терапии (complete remission on minimal therapy); DC=контроль над заболеванием (disease control); Efg=эфгартигимод, подкожное введение (PH20 SC); EoS= завершение консолидации (end of consolidation); EoS = end of study (окончание исследования); EQ-5D-5L= EuroQol 5-измерение 5-

уровень (EuroQol 5-dimension 5-level); OLE = открытое дополнительное исследование (open-label extension); PD=фармакодинамика (pharmacodynamics); PDAI = индекс области поражения пемфигусом (Pemphigus Disease Area Index – PDAI); PF= листовидный пемфигус (pemphigus foliaceus); PK= фармакокинетика (pharmacokinetics); PV=вульгарный пемфигус (pemphigus vulgaris); SC = подкожное введение.

Фигура 14. Схема, иллюстрирующая дизайн 3й фазы клинического исследования, описанного в примере 13. CR = полная клиническая ремиссия (complete clinical remission); CRmin = полная ремиссия при минимальной терапии (complete remission on minimal therapy); CRoff = полная ремиссия после прекращения терапии (complete remission off therapy); DC= контроль над заболеванием (disease control); Efg=эфгартигимод, подкожное введение (PH20 SC); EoT = завершение лечения (end of treatment); FU = последующая деятельность; SC = подкожное введение; Trt Fail = неудача в лечении (treatment failure); W= неделя (week).

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предусматривают сконструированные антагонисты FcRn и способы их применения в лечении пемфигуса, включая вульгарный пемфигус и листовидный пемфигус. Преимущественно, способы, раскрытые в настоящем описании, обеспечивают более быстрое достижение контроля над заболеванием по сравнению с современными методами лечения, а также возможность постепенного снижения и даже прекращения приема кортикостероидов после достижения клинической ремиссии.

Определения

Если в настоящем описании не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, имеют значения, которые обычно понимают специалисты в данной области. Значение и область охвата терминов должны быть четкими, однако в случае любой скрытой двусмысленности приведенные здесь определения имеют приоритет над любым словарным или взятым из другого источника определением. Кроме того, если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе также подразумевают множественное число, а термины во множественном числе также подразумевают единственное число. Как правило, номенклатура, используемая в

связи с культурами клеток и тканей, молекулярной биологией, иммунологией, микробиологией, генетикой, химией белков и нуклеиновых кислот и описанными здесь гибридизациями, и способы их применения хорошо известны и обычно используются в данной области техники.

5 Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже приводятся определения некоторых терминов.

В настоящем изобретении термин «FcRn» относится к неонатальному рецептору Fc. Примеры молекул FcRn включают FcRn человека, кодируемый геном FCGRT, как указано в RefSeq NM_004107. Аминокислотная
10 последовательность соответствующего белка представлена в RefSeq NP_004098.

В настоящем изобретении термин «антагонист FcRn» относится к любому агенту, который специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn (например, FcRn человека).

В настоящем изобретении в некоторых вариантах его осуществления термин «антагонист FcRn» относится к какому-либо агенту, включающему или
15 состоящему из области Fc (например, к варианту области Fc, описанному в настоящем изобретении), которая специфически связывается с FcRn через область Fc и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn не
20 представляет собой полноразмерного антитела IgG. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn содержит сайт связывания антигена, который связывает целевой антиген, и вариант области Fc, описанный в настоящем изобретении. В других вариантах осуществления настоящего изобретения антагонистом FcRn является фрагмент Fc, включающий
25 или состоящий из области Fc и не имеющий сайта связывания антигена. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин «антагонист FcRn» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые специфически связываются с FcRn через его антигенсвязывающий домен или через его область Fc и ингибирует связывание
30 области Fc иммуноглобулина (например, аутоантител IgG против десмосомальных белков) с FcRn.

В настоящем изобретении термин «область Fc» относится к части нативного иммуноглобулина, образованной доменами Fc двух его тяжелых цепей. Нативная область Fc является гомодимерной.

5 В настоящем изобретении термин «вариант участка Fc» относится к участку Fc с одним или несколькими изменениями по сравнению с нативным участком Fc. Изменения могут включать аминокислотные замены, добавления и/или делеции, связывание дополнительных фрагментов и/или изменение нативных гликанов. Термин охватывает гетеродимерные области Fc, в которых 10 каждый из составляющих доменов Fc отличен. Примеры таких гетеродимерных областей Fc включают, но ими не ограничиваются, фрагменты Fc, полученные с использованием технологии «выступы и впадины», как описано, например, в патенте US 8216805, сущность которого включена в настоящее описание в виде ссылки. Термин также включает одноцепочечные области Fc, в которых 15 составляющие домены Fc связаны друг с другом линкерным фрагментом, как описано, например, в патентных заявках US 2009/0252729A1 и US 2011/0081345A1, сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок.

В настоящем изобретении термин «домен Fc» относится к части одной 20 тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области непосредственно перед сайтом расщепления папаином и заканчивающейся на С-конце антитела. Соответственно, полный домен Fc содержит по меньшей мере часть шарнирного домена (например, верхней, средней и/или нижней части шарнирной области), домена CH2 и домена CH3.

В настоящем изобретении термин «фрагмент связывания FcRn» относится к 25 части области Fc, достаточной для обеспечения связывания FcRn.

В настоящем изобретении термин «положение по EU» относится к положению аминокислот согласно правилам нумерации Евросоюза для области Fc, описанной в работах Edelman G.M. с соавт., *Proc. Natl. Acad. USA*, 1969, 63, 78-85; Kabat с соавт. в кн. «Sequences of Proteins of Immunological Interest», U.S. 30 Dept. Health and Human Services, 5e изд., 1991.

В настоящем изобретении термин «домен CH1» относится к первому (крайнему с amino-конца) домену константной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который простирается примерно от положений 118-215 по

нумерации EU. Домен CH1 примыкает к домену VH и к amino-концу шарнирной области тяжелой цепи молекулы иммуноглобулина и не образует части области Fc тяжелой цепи иммуноглобулина.

5 В настоящем изобретении термин «шарнирная область» относится к части молекулы тяжелой цепи, которая соединяет домен CH1 с доменом CH2. Эта шарнирная область содержит примерно 25 остатков и является гибкой, что позволяет двум N-концевым антигенсвязывающим областям двигаться независимо. Шарнирные области можно разделить на три отдельных домена: верхний, средний и нижний шарнирные домены (Roux с соавт., *J. Immunol.* 1998, 10 161: 4083). Антагонисты FcRn по настоящему изобретению могут включать целиком шарнирную область или ее часть.

В настоящем изобретении термин «домен CH2» относится к части тяжелой цепи молекулы иммуноглобулина, которая простирается примерно от положений 231-340 по нумерации EU.

15 В настоящее время термин «домен CH3» включает часть тяжелой цепи молекулы иммуноглобулина, которая простирается примерно на 110 остатков от N-конца домена CH2, например, примерно от положения 341-446 (система нумерации EU).

20 В настоящем изобретении в некоторых вариантах его осуществления термин «антагонист FcRn» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, который специфически связывается с FcRn через его антигенсвязывающий домен и ингибирует связывание области Fc иммуноглобулина с FcRn.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения антителом, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание области Fc иммуноглобулина с FcRn, является нипокалимаб, также обозначаемый как M281. Нипокалимаб представляет собой полной длины (150 кДа) «мертвый Fc» (агликолизированный или неэффективный) моноклонального антитела IgG1. Нипокалимаб вводят внутривенной инфузией на второй фазе клинического 30 исследования для лечения миастении гравис (MG), гемолитическая анемии с тепловыми антителами (WAIHA – warm autoimmune hemolytic anemia) и гемолитическая болезнь плода и новорожденного (HDFN – hemolytic disease of fetus and newborn). Нипокалимаб описан в WO2019/118791 и содержит

следующие последовательности легкой (SEQ ID NO:4) и тяжелой (SEQ ID NO:5) цепей:

5 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQHPGKAPKLMYIGDSERPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVT
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASS
YLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:4)

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVF
15 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:5)

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание области Fc иммуноглобулина с FcRn, представляет собой розаноликсизумаб, также
20 известный как UCB 7665. Розаноликсизумаб представляет собой полноразмерное (150 кДа) гуманизованное моноклональное антитело IgG4. Розаноликсизумаб вводили в виде подкожной инфузии в текущих клинических испытаниях при миастении гравис (MG), иммунной тромбоцитопении (ИТР) и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP – chronic
25 inflammatory demyelinating polyneuropathy). Розаноликсизумаб впервые описан в WO 2014019727 и содержит легкую цепь SEQ ID NO: 6 и тяжелую цепь SEQ ID NO: 7.

30 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLD
SGIPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:6)

35 EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWRQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYY
RDSVKGRFTISRDNKSSLYLQMNLSRAEDTAVYYCTTGIVRPFYWGQGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVNHNKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO:7)

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело,
5 которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание области Fc
иммуноглобулина с FcRn, является ориланолимабом, также обозначаемым как
SYNT001. Ориланолимаб представляет собой другое полноразмерное (150 кДа)
гуманизированное моноклональное антитело IgG4. Ориланолимаб вводили в
10 виде внутривенной инфузии во второй фазе клинических испытаниях для
лечения ВАИНА.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело,
которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание области Fc
иммуноглобулина с FcRn, является батоклимабом, также известным как
15 IMVT1401/RVT1401/HBM9161. Батоклимаб представляет собой другое
полноразмерное (150 кДа) моноклональное антитело IgG1 с «мертвым Fc».
Батоклимаб вводят подкожной инъекцией в начале второй фазы клинических
исследований для лечения МГ и офтальмопатии Грейвса.

В настоящем изобретении термин «CD16» относится к рецепторам FcγRIII
Fc, которые требуются для антитело-зависимой клеточно-опосредованной
20 цитотоксичности (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity – ADCC).
Примеры молекул CD16 включают CD16a человека, как указано в RefSeq
NM_000569.

В настоящем изобретении термин «свободный цистеин» относится к
нативному или сконструированному аминокислотному остатку цистеина,
25 который находится в значительной степени в редуцированной форме в зрелом
антагонисте FcRn.

В настоящем изобретении термин «антитело» относится к молекулам
иммуноглобулина, включающим четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи
(H) и две легкие цепи (L), соединенные между собой дисульфидными связями, а
30 также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит
вариабельную область тяжелой цепи (VH) и константную область тяжелой цепи.
Константная область тяжелой цепи включает три домена: CH1, CH2 и CH3.
Каждая легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи (сокращенно
VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи

содержит один домен (CL). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на гипервариабельные области, называемые областями, определяющими комплементарность (complementarity determining regions – CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (framework regions – FR).

В настоящем изобретении термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела обычно содержит по меньшей мере один домен VH, соединенный с одним доменом VL, которые вместе способны специфически связываться с конкретным антигеном или эпитопом. Антигенсвязывающие фрагменты могут включать, помимо прочего, фрагменты Fv, Fab, Fab' и F(ab')₂, а также сконструированные фрагменты одноцепочечного FV (scFV), диатела и т.п.

В настоящем изобретении термин «N-связанный гликан» относится к N-связанному гликану, присоединенному к атому азота (N) в боковой цепи аспарагина в секвоне (т.е. к последовательности Asn-X-Ser или Asn-X-Thr, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина), присутствующей в домене CH₂ области Fc. Такие N-гликаны подробно описаны, например, в работе Drickamer K., Taylor M.E. в кн.: «Introduction to Glycobiology», 2006, 2е изд., ссылка на сущность которой включена в настоящее описание в виде ссылки.

В настоящем изобретении термин «афукозилированный» относится к N-связанному гликану, в котором отсутствует основная молекула фукозы, как описано в патенте US 8067232, содержание которого полностью включено в настоящее описание в виде ссылки.

В настоящем изобретении термин «расщепление GlcNAc» относится к N-связанному гликану, в котором молекула N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) связана с сердцевинной молекулой маннозы, как описано в патенте US 8021856, содержание которого полностью включено в настоящее описание в виде ссылки.

В настоящем изобретении термины «лечить» и «лечение» относятся к терапевтическим или профилактическим мерам, описанным в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термины «лечить» и «лечение» относятся к терапевтическим мерам, описанным в настоящем изобретении. Способы «лечения» включают введение субъекту агента или комбинации агентов согласно настоящему изобретению для предотвращения, лечения, отсрочки прогрессирования, снижения тяжести или

ослабления одного или нескольких симптомов заболевания, или нарушения, или рецидивирующего заболевания, или расстройства, а также для того, чтобы продлить выживание субъекта сверх ожидаемого при отсутствии такого лечения.

В настоящем изобретении термин «субъект» означает любого
5 млекопитающего, в том числе человека.

Пемфигус

Пемфигус, также называемый пузырчаткой, представляет собой группу
хронических эпителиальных заболеваний, при которых выработка аутоантител
IgG против внеклеточных доменов белков клеточной мембраны кератиноцитов
10 приводит к акантолизу (потере межклеточной адгезии между кератиноцитами).
Тремя основными формами пемфигуса являются вульгарный пемфигус
(pemphigus vulgaris (PV)), листовидный пемфигус (pemphigus foliaceus (PF)) и
паранеопластический пемфигус (paraneoplastic pemphigus (PP)).

PV вызывается аутоантителами IgG против десмосомальных белков,
15 десмоглеина-3 (Dsg-3) и/или десмоглеина-1 (Dsg-1), на эпидермальных
кератиноцитах. Поскольку связывания антител (преимущественно IgG4, не
активирующих комплемент) с внеклеточным доменом Dsg достаточно, чтобы
вызвать потерю адгезии кератиноцитов и образование пузырей, в этом и
закключаются проявления PV. Dsg-3 экспрессируется почти исключительно в
20 базальных и парабазальных слоях клеток кожи и во всем чешуйчатом слое
слизистых оболочек, тогда как Dsg-1 преобладает в поверхностном слое кожи и
почти отсутствует в слизистой оболочке. Соответственно, поражения слизистой
оболочки PV в основном индуцируются анти-Dsg 3 антителами, тогда как
кожные поражения PV вызываются антителами как к Dsg-3, так и к Dsg-1.
25 Интересно, что активность заболевания тесно коррелирует с уровнями в
сыворотке антител против Dsg-1 и, в меньшей степени, против Dsg-3. Belloni-
Fortina A. с соавт., *Clin Dev Immunol*. 2009, 187864. doi: 10.1155/2009/187864;
Abasq C. с соавт., *Arch Dermatol*. 2009, 145(5):529-535.

PF вызывается антителами против Dsg-1, которые экспрессируются в
30 поверхностном слое эпидермиса и, следовательно, поражают только кожу.
Описаны две формы: неэндемичная форма и эндемичная форма (также
называемая «folgo selvagem»). Заболевание folgo selvagem наблюдали в
Амазонии, где неинфекционный белок (LJM11), находящийся в слюнных

железах песчаной мухи (*Lutzomyia longipalpis*), вызывал перекрестную реакцию с Dsg-1. В остальном эндемичное и неэндемичное заболевание PF имеют одни и те же клинические, гистологические и иммунологические показатели. Как и при PV, анти-Dsg-1 аутоантитела являются непосредственно патогенными агентами.

5 PV и PF встречаются редко. *Pemphigus vulgaris* — наиболее распространенный подтип пузырчатки в Европе, США и Японии; он преимущественно поражает женщин, и большинство пациентов на момент начала заболевания находятся в возрасте 50–60 лет (Kasperkiewicz, *Nat. Re. Dis. Primers*, 2017, 3:17026). *Pemphigus foliaceus* является наиболее распространенной
10 формой заболевания, наблюдаемой в Южной Америке и Северной Африке в виде эндемичной формы, с разной половой предрасположенностью в зависимости от региона с преимущественным возникновением у молодых людей. PF реже встречается в Северной Америке и Европе (10-15% случаев пемфигуса).

Как PV, так и PF являются хроническими и трудноизлечимыми
15 заболеваниями с опасным для жизни потенциалом. Клинически PV проявляется в виде слизисто-доминантного, слизисто-кожного или, реже, исключительно кожного типа. Пациенты часто переходят от одного типа к другому, как правило, от слизистого типа в начале заболевания к слизисто-кожному позднее. Кожно-слизистый тип имеет тенденцию к более тяжелому заболеванию, тогда как при
20 слизисто-кожном типе распространена задержка в диагностике. Пиковая частота заболевания наблюдается в возрасте между 50 и 60 годами, хотя возможен более широкий диапазон. Женщины несколько преобладают в популяции заболевших PV, в которой преобладают заболевания щитовидной железы и ревматоидный артрит у женщин. Как правило, поражения начинаются на слизистой оболочке
25 полости рта и затем могут распространяться на другие участки слизистой оболочки и кожу. Поражение слизистой оболочки состоит из дряблых волдырей, которые быстро лопаются, оставляя болезненные язвы. Поражения слизистых оболочек могут также возникать в глотке, верхней части гортани, пищеводе, в носу, глазах, гениталиях. Они обычно связаны с существенными нарушениями, в
30 том числе с трудностями при приеме пищи и глотании, при половом акте и т.д. Они часто приводят к потере веса, нарушению питания и изменению качества жизни. Кожные поражения характеризуются дряблыми волдырями и эрозиями, которые легко просачиваются и становятся суперинфицированными

(коркообразные поражения). Хотя заболевание может проявляться на любом участке кожи, поражения преобладают на голове, в верхней части туловища и в паху. Они болезненны, особенно в складках. При осмотре эпидермис может отслаиваться при растирании пальцем кожи по периферии очагов поражения (признак Никольского), что является весьма показательным для диагностики PV.

5
10
15
20
25
30

Диагностику PV осуществляют разными методами, которые, как правило, осуществляют при наличии клинических признаков, указывающих на это заболевание. Они включают гистологию, прямую иммунофлюоресценцию (direct immunofluorescence – DIF) и обнаружение аутоантител против Dsg-3 и/или Dsg-1 в сыворотке либо с помощью непрямой иммунофлюоресценции (indirect immunofluorescence – IIF), либо с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). Гистопатология обычно показывает супра-базальный акантолиз (кератиноциты, плавающие в жидкости пузырей). Акантолизис с высокой вероятностью указывает на PV, поскольку он не наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях с образованием пузырей, таких как буллезный пемфигоид (bullous pemphigoid – BP), но диагноз должен быть подтвержден характерным отложением IgG и/или комплемента на клеточной поверхности кератиноцитов с помощью прямой иммунофлюоресценцией (DIF). Сегодня, хотя DIF считается золотым стандартом диагностики, IIF и/или ELISA необходимы для подтверждения диагноза. Доступны коммерческие анализы методом ELISA для количественного измерения в сыворотке аутоантител к Dsg-1 и Dsg-3. Они потенциально обладают преимуществами по сравнению с IIF, такими как повышенная чувствительность (>90%), но они не помогают исключить другие аутоантигены и аутоиммунные буллезные дерматозы (autoimmune bullous dermatoses – AIBD). Таким образом, IIF и ELISA можно расценивать в качестве взаимодополняющих методов для диагностики PV. В совокупности согласно современным международным рекомендациям следует ставить диагноз PV пациентам с характерными клиническими признаками при подтверждении методами гистопатологии, положительной DIF и положительной IIF и/или ELISA. Hertl M с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, 29(3):405-414.

PV является хроническим заболеванием без тенденции к спонтанному улучшению. Напротив, болезнь обычно прогрессирует, и при отсутствии лечения

уровень смертности в три раза выше, чем в популяции при отсутствии лечения. На фоне лечения заболевание обычно включает периоды ремиссии и рецидива. В результате для достижения окончательного излечения требуется много лет.

Поскольку лечение является частью сопутствующих факторов, которые связаны с высокой частотой серьезных побочных эффектов, смертность по-прежнему
5 высока, а тяжелые инфекции остаются сегодня основной причиной смерти. Ren Z с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018, 32(10):1768-1776.

Поскольку Dsg-1 экспрессируется в поверхностной части эпидермиса, пациенты с PF обычно имеют зудящие, чешуйчатые и покрытые корками
10 эрозированные участки кожной ткани. Волдыри встречаются нечасто из-за их поверхностного характера и легкого разрыва. Другим клиническим вариантом может быть развитие плоскоклеточных и корковых высыпаний на лице, волосистой части головы, грудной клетке и межлопаточных областях («себорейная пузырьчатка»). В более тяжелых формах может наблюдаться
15 десквамативная эритродермия, поражающая почти всю поверхность кожи. Диагноз PF подтверждается на основании исследований определенными методами, требуемыми для диагностики PV. При гистологическом исследовании можно увидеть расщелину в субкорнеальном или поверхностном зернистом слое. DIF показывает межклеточное отложение IgG в эпидермисе, а IIF
20 показывает наличие сывороточных аутоантител против межклеточных компонентов кожи. Тесты ELISA количественно определяют положительный уровень антител к Dsg-1 в сыворотке, тогда как поиск антител к Dsg-3 дает отрицательный результат.

Как и в случае PV, при заболевании PF нет тенденции к самопроизвольному
25 выздоровлению. Всегда необходимо как можно скорее проводить лечение с целью заживления существующих поражений и предотвращения появления новых поражений.

Дополнительные формы пемфигуса включают вегетирующий пемфигус, красный пемфигус, герпетиформный пемфигус и лекарственный пемфигус.
30 Вегетирующий пемфигус представляет собой вариант PV, характеризующийся грибовидными вегетациями и опосредованный аутоантителами IgG анти-Dsg-3. Красный пемфигус представляет собой вариант PF, характеризующийся локализованным поражением, в основном на лице, верхней части грудной клетки

и спине, и опосредованный аутоантителами анти-Dsg-1 IgG. Герпетиформная пузырчатка представляет собой подтип, характеризующийся небольшими везикулами и пустулами и опосредованный главным образом анти-Dsg-1 аутоантителами IgG.

5 Современные подходы к лечению пемфигуса

Чтобы помочь практикующим врачам в терапевтическом лечении пациентов с пемфигусом, доступны следующие общепринятые определения наиболее важных клинических конечных точек, принятые у национальных и международных экспертов, а также регулярные рекомендации по диагностике и лечению этих заболеваний (см. публикации Murrell с соавт., *J Am Acad Dermatol.* 2008, 58: 1043; Murrell с соавт., *J Am Acad Dermatol.* 2018, 10 февраля; Harman с соавт., *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1170-1201; Joly с соавт., *Lancet.* 2017, 20 мая, 389(10083):2031-2040; Hébert с соавт., *J Invest Dermatol.* 2019, 139(1):31-37, включенные в настоящее описание в виде ссылок):

15 (а) «Контроль заболевания» (Disease Control – DC) – новые очаги пузырчатки отсутствуют, а старые очаги начинают заживать;

(б) «Конец фазы консолидации» (End of Consolidation Phase – EoC) — новые очаги пузырчатки отсутствуют в течение как минимум 2 недель, и около 80% существующих очагов заживают.

20 (в) «Полная клиническая ремиссия» (Complete Remission – CR) – отсутствие новых или устоявшихся поражений, также называемая «полной клинической ремиссией».

(г) «Полная ремиссия после прекращения терапии» (Complete Remission Off Therapy – CRoff) – отсутствие новых или устоявшихся поражений, когда пациент не принимает системную терапию в течение как минимум 2 месяцев.

(д) «Полная ремиссия на фоне терапии» (Complete Remission On Therapy – CRmin) – отсутствие новых или устоявшихся поражений, пока пациент получает минимальную терапию.

30 (е) «Минимальная терапия» – преднизон (или его эквивалент) в дозе 10 мг/сут или менее и/или минимальная адъювантная терапия в течение не менее 2 месяцев (по практическим соображениям во время клинических испытаний этот срок сокращается до 8 недель).

(ж) «Отмененная терапия» – отсутствие системного приема препаратов в течение как минимум 2 месяцев.

(з) «Рецидив» или «осложнение» (R – Relapse) – появление 3 или более поражений в месяц, которые не заживают в течение 1 недели, или увеличение ранее выявленных поражений.

(и) «Неудача в лечении» — неспособность достичь контроля заболевания при применении полных терапевтических доз системных препаратов (например, преднизона 1,5 мг/кг/день в течение 3 недель).

Кроме того, были установлены утвержденные шкалы мониторинга активности и распространенности болезни (см., например, Rosenbach M с соавт., *J Invest Dermatol.* 2009, 129(10):2404-10; Rahbar Z с соавт., *JAMA Dermatol.* 2014, 150(3):266-72). К примерам утвержденных оценок относятся индекс области поражения пемфигусом (Pemphigus Disease Area Index – PDAI) и шкала интенсивности аутоиммунного буллезного кожного заболевания (Autoimmune Bullous Skin disorder Intensity Score – ABSIS). Индекс области поражения пемфигусом (PDAI) является хорошо зарекомендовавшим себя и широко используемым диагностическим инструментом, применяемым для оценки и классификации тяжести пемфигуса у пациентов. Используя PDAI, тяжесть заболевания оценивают по шкале от 0 до 263, где 0 баллов означает отсутствие заболевания, а 263 балла — максимально тяжелое заболевание.

Пороги для обозначения проявления легкой, средней и тяжелой форм пемфигуса предложены в различных работах при частичном перекрытии популяций пациентов, где значение PDAI от 9 или 15 принято в качестве порогового значения между легким и умеренным/тяжелым заболеванием, и от 25 или 45 в качестве порогового значения между умеренным и тяжелым заболеванием (Shimizu с соавт., *J Dermatol.* 2014, 41(11):969-973; Boulard с соавт., *Br J Dermatol.* 2016, 175(1):142-9). Международные профильные специалисты пришли к выводу, что в настоящее время преждевременно устанавливать пороговые значения для определения легкого, умеренного или тяжелого заболевания (Murrell с соавт., *J Am Acad Dermatol.* 2020, 82(3):575-585).

В примерах вариантов принятия решения по настоящему изобретению понятие «легкий пемфигус» характеризуется показателем PDAI менее 15;

«умеренный пемфигус» характеризуется показателем PDAI от 15 до менее 45; «тяжелый пемфигус» характеризуется оценкой PDAI 45 или выше. Шкала качества жизни при аутоиммунном буллезном заболевании (ABQOL) была разработана и утверждена для определения влияния заболевания и его терапии на повседневную жизнь пациентов. Sebaratnam D.F. с соавт., *JAMA Dermatol.* 2013, 149(10):1186-1191.

Согласно последнему международному руководству (Ren Z. с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018, 32(10):1768-1776), кортикостероиды остаются терапией первой линии при пемфигусе. Они представляют собой наиболее быстроедействующую форму лечения, известную на сегодняшний день, и обеспечивают контроль над заболеванием (отсутствие новых поражений, установленные поражения начинают заживать) примерно через 3 недели при использовании в эффективной дозе. Ratnam K.V. с соавт., *Int J Dermatol.* 1990, 29(5):363-367; Czernik A. с соавт., *Arch Dermatol.* 2008, 144(5):658-661; Chaidemenos G. с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011, 25(2):206-210. Из кортикостероидов наиболее распространено пероральное применение преднизона. Начальная пероральная доза преднизона высокая, колеблется от 1-2 мг/кг/сутки, и может быть снижена (0,5-1 мг/кг/сутки) в сочетании с ритуксимабом или иммунодепрессантами. Если контроль над заболеванием не достигается чем через 3-4 недели, дозу преднизона следует увеличить. У пациентов с очень активным заболеванием может быть предпочтительным внутривенное болюсное введение кортикостероидов (например, метилпреднизолона), особенно в начале лечения.

В настоящем изобретении термин «доза эквивалентная дозе преднизона» означает дозу преднизона или эквивалентную дозу системного кортикостероида, отличного от преднизона. Системные кортикостероиды хорошо известны и к ним относятся соединения, отличающиеся по составу и активности. Обычно их выпускают в виде инъекционных форм или таблеток. Примеры коммерчески доступных системных кортикостероидов включают, но ими перечень не ограничивается, бетаметазон, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон и триамцинолон.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также можно вводить кортикостероиды для местного применения. Кортикостероиды

для местного применения хорошо известны и включают соединения различной активности и составов. Они обычно изготавливаются в виде мазей, кремов, масел, лосьонов, шампуней, пен и/или гелей. К примерам коммерчески доступных кортикостероидов для местного применения относятся алклометазона дипропионат, амцинонид, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, клобетазола пропионат, клобетазона бутират, дезонид, дезоксиметазон, дифлюкортолона валерат, дифлоразон диацетат, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флурандренолид, флутиказона пропионат, хальцинонид, галобетазола пропионат, гидрокортизон, гидрокортизона 17-бутират, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона валерат, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фураат, преникарбат и ацетонид триамцинолона. Местные кортикостероиды удобно наносить локально на пораженные участки или повреждения, нуждающиеся в лечении, тем самым ограничивая нежелательные системные эффекты лечения кортикостероидами.

15 Терапевтическое лечение пациентов с пемфигусом является очень сложным. Основные принципы терапии заключаются, с одной стороны, в своевременной остановке появления новых волдырей с последующим достижением клинической ремиссии, с другой стороны, в минимизации побочных эффектов системной терапии, например, кортикостероидами.

20 Кортикостероиды обладают высокой кумулятивной токсичностью при подобных хронических заболеваниях, которая должна быть смягчена путем максимально возможного уменьшения их количества и продолжительности воздействия. Кроме того, целью лечения является предотвращение развития новых поражений либо при минимальной кортикостероидной терапии, либо даже без такого

25 лечения. Для этого пациенты должны наблюдаться в специализированных центрах, где они могут находиться под тщательным контролем опытных дерматологов. Многим пациентам необходим мультидисциплинарный подход, включающий специалистов в области медицины полости рта, офтальмологии и гинекологии, если есть поражение слизистой оболочки.

30 После достижения контроля над заболеванием для его закрепления сохраняется пероральное применение преднизона в стабильной дозе. Окончание консолидации определяют как отсутствие новых поражений в течение по крайней мере 2 недель и наличия примерно 80% заживленных поражений. Этот

момент времени выбирается большинством практиков как время перелома ситуации, при котором начинают снижать дозу преднизона. Продолжительность периода консолидации сильно различается у разных пациентов, эрозии слизистой оболочки и обширные кожные поражения имеют тенденцию к
5 позднему заживлению.

После того, как контроль над заболеванием будет укреплен, вводят график постепенного снижения дозы преднизона. Целью этой фазы является достижение полной клинической ремиссии (отсутствие новых поражений, полное заживление всех выявленных поражений) и, в то же время, достижение
10 минимальной эффективной дозы преднизона (10 мг в день или менее в течение не менее 2 месяцев), или даже прекращение применения преднизона (off-therapy – прекращение терапии), чтобы предотвратить побочные эффекты. К сожалению, эту двойную цель трудно достичь, и у большинства пациентов возникает рецидив при уменьшении дозы преднизона. В дальнейшем исследовании у 64%
15 больных с диагнозом PV при применении преднизона была достигнута первая клиническая ремиссия на минимальной дозе через 12 месяцев, однако часто возникали рецидивы, а именно в 45% случаев в течение 6 месяцев. Beissert S. с соавт., *J Invest Dermatol.* 2010, 130(8):2041-2048. Наконец, обычное течение PV представляет собой один из эпизодов рецидива и транзиторной ремиссии, но для
20 достижения стойкой ремиссии требуется несколько лет лечения преднизона. В одном из исследований 36% пациентов с PV лечили преднизонами или его эквивалентом в течение не менее 10 лет. Mimouni D. с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010, 24(8):947-952. В то же время риск побочных эффектов, связанных с кортикостероидами (остеопороз, диабет, артериальная гипертензия,
25 синдром Кушинга, катаракта, глаукома, инфекции и др.), увеличивается с увеличением продолжительности лечения. Соответственно, большинству пациентов с диагнозом PV требуется адъювантная терапия (например, ритуксимаб, иммунодепрессанты) для поддержания состояния ремиссии и снижения кумулятивной дозы преднизона.

30 В контексте настоящего изобретения понятие «начальная доза» означает стартовую дозу кортикостероидов или начальную дозу кортикостероидов при введении пациенту с пемфигусом (до начала снижения дозы).

В контексте настоящего изобретения понятие «постепенное снижение дозы» означает уменьшение дозы кортикостероидов при введении пациенту с пемфигусом. Термин «начальная снижающаяся доза» означает первую уменьшенную дозу кортикостероида, вводимую пациенту с пемфигусом, например дозу 0,5 мг/кг/день преднизона или его эквивалента. Могут применяться последующие уменьшенные постепенно снижающиеся дозы. Снижение начальной и/или последующей постепенно снижающейся дозы может проходить периодически, например, каждые 2 недели.

Недавнее одобрение применения ритуксимаба взрослым пациентам с PV резко изменило основное направление терапии заболевания, и теперь ритуксимаб предлагается в качестве терапии первой линии в сочетании с преднизоном для более тяжелых случаев. Rep Z. с соавт., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018, 32(10):1768-1776. До недавнего времени ритуксимаб в основном назначали пациентам с рефрактерной формой PV, которые плохо реагировали на другие виды лечения. Однако отсутствие длительной ремиссии и большое количество тяжелых побочных эффектов, связанных с преднизоном и иммунодепрессантами, побудили исследователей разработать альтернативные методы лечения первой линии. Было показано, что ритуксимаб в качестве терапии второй и третьей линии (1-2 г на цикл) вызывает длительную ремиссию с высокой частотой, которая не может быть достигнута никаким другим лечением (уровень ремиссии 75% при PV через 1 год). Частота рецидивов после терапии ритуксимабом колебалась от 25% через 1 год до 80% при длительном наблюдении. Wang H.H. с соавт., *Acta Derm Venereol.* 2015, 95(8):928-932. Недавно было установлено, что эффективность первого цикла ритуксимаба (2 г) в качестве терапии первой линии с последующими новыми циклами (0,5 г) через 12 месяцев и 18 месяцев в сочетании с пониженными дозами преднизона (0,5–1 мг/кг/сутки в зависимости от тяжести заболевания). Joly с соавт., *Lancet.* 2017, 389(10083):2031-2040). При использовании указанной схемы лечения первого ряда продемонстрирован повышенный процент полной ремиссии (в данном контексте имеется в виду полная ремиссия после терапии) через 2 года, т.е. 89%. Случаи рецидивов наблюдались реже (24% через 2 года), большинство из них возникало в течение 6–12 месяцев после первого цикла. Был

продемонстрирован сильный преднизон-щадящий эффект, примерно на две трети.

Тем не менее, ритуксимаб, используемый в качестве терапии первой или второй/третьей линий, имеет позднее начало действия и не приводит к раннему достижению контроля над заболеванием (среднее время от первой инфузии: 6-7 5 недель) и клинической ремиссии (в среднем 6-7 месяцев на минимальной терапии преднизолом, 9 месяцев без терапии). Hébert V. с соавт., *J Invest Dermatol.* 2019, 139(1):31-37; Wang H.H. с соавт., *Acta Derm Venereol.* 2015, 95(8):928-932. Кроме того, терапия ритуксимабом сопряжена с риском 10 возникновения тяжелых побочных эффектов (например, в 33% случаях инфекции). Поздняя нейтропения и гипогаммаглобулинемия, а также риск развития у пациентов потенциально фатальных инфекций (например, *Pneumocystis carinii*, многоочаговая лейкоэнцефалопатия, септицемия), требуют 15 длительного мониторинга клинического и иммунологического статуса пациентов, получающих ритуксимаб.

Пациенты с PF обычно проходят тот же тип ведения и мониторинга показателей клинического исхода, что и пациенты с PV, хотя ритуксимаб не был одобрен для этой формы заболевания.

Антагонисты FcRn

20 Неонатальный рецептор Fc (FcRn) влияет на уровни в сыворотке и на распределение IgG в тканях на всех этапах жизни. FcRn представляет собой встроенный в мембрану мембранный рецептор для внутриклеточного переноса IgG. Следовательно, FcRn представляет собой многофункциональную молекулу, в первую очередь участвующую в транспорте IgG и гомеостазе. Challa D.K. с 25 соавт., *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014, 382:249-272; Roopenian D.C. с соавт., *Nat Rev Immunol.* 2007, 7(9):715-725. После захвата IgG путем пиноцитоза в клетки, экспрессирующими FcRn, Fc-часть IgG связывает FcRn с высокой 30 аффинностью в ранних кислых эндосомах (pH <6,5). Это связывание предохраняет IgG от лизосомальной деградации и направляет их на поверхность клетки для повторного использования. При близком к нейтральному pH (pH ~7,4) внеклеточного пространства IgG высвобождаются из комплекса с FcRn. Этот pH-зависимый путь спасения отвечает за поддержание высоких концентраций IgG в кровяном русле и за длительный период полувыведения

($t_{1/2}$) IgG по сравнению с другими Ig, которые не рециркулируют. Roopenian D.C. с соавт., *J Immunol.* 2003, 170(7):3528-33; Waldmann T.A. с соавт., *J Clin Invest.* 1990, 86(6):2093-2098; Wani M.A. с соавт., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103(13):5084-5089.

5 Один из объектов настоящего изобретения относится к способам лечения пемфигуса с использованием композиций антагонистов FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эти композиции содержат или состоят из варианта области Fc или ее FcRn-связывающего фрагмента, который специфически связывается с FcRn, в частности с FcRn человека, с повышенной
10 аффинностью и пониженной зависимостью от pH по сравнению с нативной областью Fc. В других вариантах осуществления настоящего изобретения композиция антагониста FcRn представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с FcRn через его антигенсвязывающий домен и ингибируют связывание области Fc
15 иммуноглобулина с FcRn. В целом, такие антагонисты FcRn ингибируют связывание Fc-содержащих агентов (например, антител и иммуноадгезинов) с FcRn *in vivo*, что приводит к ускоренному разрушению Fc-содержащих агентов и, соответственно, снижению уровня этих агентов в сыворотке.

 Изолированный вариант области Fc (например, вариант области Fc, содержащий аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях EU 252, 254, 256, 433, 20 434 и 436, соответственно) представляет собой более эффективный антагонист FcRn *in vivo*, чем полноразмерное антитело, содержащее такой же вариант области Fc. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции антагониста FcRn не являются полноразмерными
25 антителами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции антагониста FcRn не содержат переменного домена антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции антагониста FcRn не содержат переменного домена антитела или домена СН1. Однако в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения
30 композиции антагониста FcRn могут содержать вариант области Fc, связанный с одним или несколькими дополнительными связывающими доменами или фрагментами, включая переменные домены антитела.

Любая область Fc может быть изменена для получения варианта области Fc для использования в композициях антагониста FcRn, описанных в настоящем изобретении. Обычно область F -или ее FcRn-связывающий фрагмент относятся к иммуноглобулину человека. Однако понятно, что область Fc может быть
5 получена из иммуноглобулина любого другого вида млекопитающих, включая, например, виды верблюдовых, грызунов (например, мышей, крыс, кроликов, морских свинок) или приматов, отличных от человека (например, шимпанзе, макаки). Более того, область Fc или ее часть может быть получена из любого класса иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и любого изотипа
10 иммуноглобулина, включая IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения область Fc представляет собой область Fc IgG (например, область IgG человека). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения область Fc представляет собой область Fc IgG1 (например, область IgG1 человека). В некоторых вариантах осуществления
15 настоящего изобретения область Fc представляет собой химерную область Fc, содержащую части нескольких разных областей Fc. Подходящие примеры химерных участков Fc представлены в патентной заявке US 2011/0243966A1, сущность которой включена в настоящее описание в виде ссылки. Разнообразные последовательности генов области Fc (например,
20 последовательности генов константной области человека) общедоступны. Следует отметить, что рамки настоящего изобретения охватывают аллели, варианты и мутации областей Fc.

Область Fc может быть дополнительно уменьшена или делетирована для получения ее минимального FcRn-связывающего фрагмента. Способность
25 фрагмента области Fc связываться с FcRn можно определить с помощью любого признанного в данной области анализа связывания, например, метода ELISA.

Для повышения технологичности описываемых в настоящем изобретении антагонистов FcRn предпочтительно, чтобы составляющие области Fc не содержали каких-либо остатков цистеина, не связанных дисульфидной связью.
30 Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения области Fc не содержат свободного остатка цистеина.

Любой вариант Fc или его FcRn-связывающего фрагмента, который специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной

зависимостью от рН по сравнению с нативной областью Fc, может быть использован в композициях антагониста FcRn, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc содержит аминокислотные изменения, замены, инсерции и/или делеции, которые придают желаемые характеристики. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc или ее фрагмента содержит аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях EU 252, 254, 256, 433, 434 и 436, соответственно. Примеры аминокислотных последовательностей, которые можно использовать в вариантах областей Fc, представлены ниже в табл. 1, но ими возможный перечень не ограничивается.

Таблица 1. Примеры аминокислотных последовательностей, которыми однако возможные варианты областей Fc не ограничиваются

SEQ ID NO:	Аминокислотные последовательности
1	DKTHTCPFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LYITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL KFH YTKQKSLSLSPG
2	DKTHTCPFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LYITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL KFH YTKQKSLSLSPG
3	CPFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LYITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL KFH YTKQKSLSLSPG
Аминокислоты в положениях по нумерации EU 252, 254, 256, 433 и 434 выделены жирным шрифтом	

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, где аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc представлена аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc представлена аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc представлена аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc представлена аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист состоит из варианта области Fc, где аминокислотная последовательность

доменов Fc варианта области Fc состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность доменов Fc варианта области Fc состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, причем указанный вариант области Fc состоит из двух доменов Fc, образующих гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc выбрана из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, где указанный вариант области Fc состоит из двух доменов Fc, образующих гомодимер, в котором аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, причем указанный вариант области Fc состоит из двух доменов Fc, образующих гомодимер, в котором аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, причем указанный вариант области Fc состоит из двух доменов Fc, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc представляет собой последовательность SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc изменен, а именно (например, повышено или понижено) связывающее сродство в отношении дополнительного рецептора Fc. Вариант области Fc может быть изменен, а именно (например, повышено или понижено) связывающее сродство в отношении одного или нескольких рецепторов Fc_γ,

например, Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32a), Fc γ RIIB (CD32b), Fc γ RIIIA (CD16a) и Fc γ RIIIB (CD16b). Могут быть использованы любые признанные в данной области методы изменения аффинности к дополнительному рецептору Fc. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотная последовательность варианта области Fc изменена.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc содержит неприродный аминокислотный остаток в одном или нескольких положениях, выбранных из группы, состоящей из 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333 и 334, согласно нумерации по индексу EU как указано у Kabat. Необязательно область Fc может содержать не встречающиеся в природе аминокислотные остатки по дополнительным и/или альтернативным положениям, известным специалистам в данной области (см., например, US 5624821; US 6277375; US 6737056; PCT патентные публикации WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 и WO 05/040217, сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc содержит по меньшей мере один не встречающийся в природе аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R, 243W, 243L, 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y и 332A согласно

нумерации по индексу EU как указано у Kabat. Необязательно область Fc может содержать дополнительные и/или альтернативные не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, известные специалистам в данной области (см., например, US 5624821; US 6277375; US 6737056; PCT патентные публикации WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 и WO 05/040217, сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок).

Другие известные варианты Fc, которые можно применить в антагонистах FcRn по настоящему изобретению, но которыми перечень не ограничивается, включают варианты, описанные в работах: Ghetie с соавт., *Nat. Biotech.* 1997, 15:637-640; Duncan с соавт., *Nature* 1988, 332:563-564; Lund с соавт., *J. Immunol.*, 1991, 147:2657-2662; Lund с соавт., *Mol. Immunol.* 1992, 29:53-59; Alegre с соавт., *Transplantation* 1994, 57:1537-1543; Hutchins с соавт., *Proc Natl. Acad Sci USA*, 1995, 92:11980-11984; Jefferis с соавт., *Immunol Lett.*, 1995, 44:111-117; Lund с соавт., *FASEB J.*, 1995, 9:115-119; Jefferis с соавт., *Immunol Lett.*, 1996, 54:101-104; Lund с соавт., *J. Immunol.*, 1996, 157:4963-4969; Armour с соавт., *Eur J Immunol* 1999, 29:2613-2624; Idusogie с соавт., *J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184; Reddy с соавт., *J. Immunol.*, 2000, 164:1925-1933; Xu с соавт., *Cell Immunol.*, 2000, 200:16-26; Idusogie с соавт., *J. Immunol.*, 2001, 166:2571-2575; Shields с соавт., *J Biol. Chem.*, 2001, 276:6591-6604; Jefferis с соавт., *Immunol Lett.*, 2002, 82:57-65; Presta с соавт., *Biochem Soc Trans.*, 2002, 30:487-490); US 5624821; US 5885573; US 5677425; US 6165745; US 6277375; US 5869046; US 6121022; US 5624821; US 5648260; US 6528624; US 6194551; US 6737056; US 6821505; US 6277375; US патентная публикация 2004/0002587 и PCT публикации WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351 сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc является гетеродимером, причем составляющие домены Fc отличаются друг от друга. Способы получения гетеродимеров Fc известны в данной области (см., например, US 8216805, сущность которого включена в настоящее описание в виде ссылки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc является одноцепочечной областью Fc, причем составляющие домены Fc связаны линкером. Методы получения одноцепочечных областей Fc известны в данной области (см., например, US

2009/0252729A1 и US 2011/0081345A1, сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок).

5 Считается, что патогенные антитела IgG, наблюдаемые при аутоиммунных заболеваниях, являются либо патогенными триггерами этих заболеваний, либо способствуют прогрессированию заболевания и опосредуют заболевание за счет неадекватной активации клеточных рецепторов Fc. Агрегированные аутоантитела и/или аутоантитела в комплексе с собственными антигенами (иммунные комплексы) связываются с активирующими рецепторами Fc, вызывая многочисленные аутоиммунные заболевания (которые возникают частично из-за 10 иммунологически опосредованного воспаления собственных тканей) (см., например, Clarkson с соавт., *New Engl J Med* 314(9), 1236-1239 (2013)); US 2004/0010124A1; US 2004/0047862A1; US 2004/0265321A1, сущность которых включена в настоящее описание в виде ссылок). Соответственно, для лечения нарушений, опосредованных антителами (например, аутоиммунных 15 заболеваний), было бы целесообразно как удалить вредные аутоантитела, так и заблокировать взаимодействие иммунных комплексов этих антител с активирующими рецепторами Fc (например, рецепторами Fc γ , такими как CD16a).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего 20 изобретения вариант области Fc антагониста FcRn проявляет повышенное связывание с CD16a (например, CD16a человека). Это особенно полезно, поскольку позволяет антагонисту FcRn дополнительно противодействовать индуцированной иммунным комплексом воспалительной реакции аутоантител, на удаление которых направлено ингибирование действием FcRn. Можно 25 использовать любые признанные в данной области способы повышения аффинности к CD16a (например, CD16a человека). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит вариант Fc-области, содержащий N-связанный гликан (например, в положении 297 EU). В этом случае можно увеличить аффинность связывания антагониста FcRn с CD16a путем изменения 30 структуры гликана. Изменения N-связанного гликана областей Fc хорошо известны в данной области. Например, было показано, что афукозилированные N-гликаны или N-гликаны, имеющие расщепленную структуру GlcNAc, проявляют повышенное сродство к CD16a. Соответственно, в некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения N-связанный гликан является афукозилированным. Афукозилирование может быть достигнуто с использованием любых известных в данной области средств. Например, антагонист FcRn может экспрессироваться в клетках, в которых отсутствует фукозилтрансфераза, таким образом фукоза не добавляется к N-связанному гликану в положении 297 по классификации EU в варианте области Fc (см., например, US 8067232, сущность которого включена в настоящее описание в виде ссылки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения N-связанный гликан имеет расщепленную структуру GlcNAc. Расщепленная структура GlcNAc может быть получена с использованием любых средств, признанных в данной области техники. Например, антагонист FcRn может быть экспрессирован в клетках, экспрессирующих бета1-4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnTIII), так что расщепленный пополам GlcNAc добавляется к N-связанному гликану в положении 297 по классификации EU варианта области Fc (см., например, US 8021856, сущность которого включена в настоящее описание в виде ссылки). Дополнительно или в другом варианте изменения структуры N-связанного гликана также могут быть достигнуты с помощью ферментативных средств *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в настоящем описании предусматривают композиции антагонистов FcRn, в которых часть молекул антагонистов FcRn, содержащихся в них, содержат измененные гликановые структуры. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция антагониста FcRn содержит множество молекул антагониста FcRn, описанных в настоящем изобретении, где по меньшей мере 50% (необязательно, по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 95 или 99%) молекул содержат область Fc или ее FcRn-связывающий фрагмент, содержащий афукозилированный N-связанный гликан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция антагониста FcRn, содержащая множество молекул антагониста FcRn, описанных в настоящем изобретении, где по меньшей мере 50% (необязательно, по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 95 или 99%) молекул содержат область Fc или FcRn-связывающий фрагмент, содержащий N-связанный гликан, имеющий расщепленный GlcNAc.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вариант области Fc не содержит N-связанного гликана. Это может быть достигнуто с использованием любых признанных в данной области методов. Например, вариант Fc может экспрессироваться в клетке, которая не способна к N-связанному гликозилированию. Дополнительно или в другом варианте аминокислотная последовательность варианта Fc может быть изменена для предотвращения или ингибирования N-связанного гликозилирования (например, путем мутации секвона NXT). Альтернативно вариант Fc может быть синтезирован в бесклеточной системе (например, синтезирован химически).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молекулы антагониста FcRn могут быть модифицированы, например, путем ковалентного присоединения молекулы (например, связывающей или визуализирующей части) к антагонисту FcRn таким образом, что ковалентное присоединение не препятствует специфическому связыванию антагониста FcRn с FcRn. Например, антагонист FcRn может быть модифицирован путем гликозилирования, ацетилирования, пэггилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д., но эти модификации не ограничивают области охвата настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn содержит вариант области Fc, связанный с удлинителем периода полужизни. В настоящее время термин «удлинитель периода полужизни» относится к любой молекуле, которая при связывании с антагонистом FcRn, описанным в настоящем изобретении, увеличивает период полужизни антагониста FcRn. Любой удлинитель периода полужизни может быть связан (либо ковалентно, либо нековалентно) с антагонистом FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения удлинителем периода полувыведения является полиэтиленгликоль или сывороточный альбумин человека. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn связан со связывающей молекулой, которая специфически связывается с удлинителем периода полужизни, присутствующим в субъекте,

таким как переносимая кровью молекула или клетка, такая как сывороточный альбумин (например, сывороточный альбумин человека), IgG, эритроциты и др.

Описанные в настоящем изобретении антагонисты FcRn высоко технологичны. Например, они могут экспрессироваться на высоких уровнях в клетках млекопитающих (например, 6 г/л в клетках CHO в 10-литровом биореакторе с мешалкой). Более того, после очистки белка А полученная очищенная композиция антагониста FcRn имеет очень высокий процент мономеров антагониста FcRn и содержит чрезвычайно низкий уровень агрегатов белка-антагониста FcRn и продуктов распада. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает композицию антагониста FcRn, содержащую множество молекул антагониста FcRn, как описано в настоящем изобретении, где более 95% молекул антагониста FcRn в композиции представляют собой момеры (например, более 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9%). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию антагониста FcRn, содержащую множество молекул антагониста FcRn, описанных в настоящем изобретении, где менее 5% молекул антагониста FcRn в композиции присутствуют в виде агрегатов (например, менее 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1%). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусматривают композицию антагониста FcRn, содержащую множество молекул антагониста FcRn, как описано в настоящем изобретении, причем композиция практически не содержит продуктов распада молекул антагониста FcRn.

Методы получения антагонистов FcRn, применимых в настоящем изобретении, описаны, например, в патенте US 10316073, сущность которого включена в настоящее описание в виде ссылки.

Композиции антагонистов FcRn можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный терапевтический агент является противовоспалительным агентом. Любой противовоспалительный агент можно использовать в комбинации с антагонистами FcRn, описанными в настоящем изобретении. К противовоспалительным агентам относятся кортикостероиды, например,

преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, кортизон, гидрокортизон, бетаметазон, триамцинолон и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой ритуксимаб, даклизумаб, базиликсимаб, мурономаб-CD3, инфликсимаб, адалимумаб, омализумаб, эфализумаб, натализумаб, тоцилизумаб, экулизумаб, голимумаб, канакинумаб, устекинумаб или белимумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, истощающий лейкоциты (например, агент, истощающий В-клетки или Т-клетки). Любой агент, истощающий лейкоциты, можно использовать в комбинации с композициями антагониста FcRn, описанными в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агентом, истощающим лейкоциты, является агент, снижающий уровень В-клеток. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агентом, истощающим лейкоциты, является антитело против маркера клеточной поверхности. К применимым маркерам клеточной поверхности относятся, но ими не ограничиваются, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85 или CD86. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения примером агента, разрушающего В-клетки, является антитело, которое связывает CD20 (например, ритуксан). Антагонист FcRn и дополнительный (или дополнительные) терапевтические средства можно вводить субъекту одновременно или последовательно, одним и тем же или разными способами введения.

25 Эфгартигимод

Эфгартигимод (ARGX-113) представляет собой модифицированный Fc, производный от иммуноглобулина человека (Ig) гамма (IgG) 1 аллотипа за, который связывается с наномолярной аффинностью с FcRn человека. Эфгартигимод включает остатки D220-K447 иммуноглобулина IgG1 (система нумерации EU) и разработан с использованием технологии ABDEG™ для повышения его аффинности к FcRn как при физиологическом, так и при кислом pH. Vaccaro C. с соавт., *Nat Biotechnol.* 2005, 23(10):1283. См. также патент US 10316073, сущность которого включена в настоящее изобретение в виде ссылки.

Повышенное сродство эфгартигимода к FcRn как при кислом, так и при физиологическом рН, приводит к блокированию FcRn-опосредованной рециркуляции IgG.

Эфгартигимод имеет молекулярную массу порядка 54 кДа, которая составляет примерно треть молекулярной массы полноразмерного IgG (М.м. порядка 150 кДа). Таким образом, 10 мг эфгартигимода составляют примерно 185 нМ, соответственно, доза 10 мг эфгартигимода/кг массы тела соответствует примерно 185 нМ эфгартигимода/кг массы тела, а доза 25 мг эфгартигимода/кг массы тела соответствует примерно 462,5 нМ эфгартигимода/кг массы тела.

10 Напротив, доза 10 мг полноразмерного антитела IgG/кг массы тела соответствует примерно 67 нМ/кг массы тела. Кроме того, фиксированная доза эфгартигимода 1000 мг соответствует фиксированной дозе примерно 18500 нМ эфгартигимода, тогда как фиксированная доза эфгартигимода 2000 мг соответствует фиксированной дозе эфгартигимода примерно 37000 нМ

15 эфгартигимода.

Благодаря повышенной аффинности к FcRn как при кислом, так и при нейтральном рН, эфгартигимод блокирует образование комплекса FcRn/IgG, что приводит к разрушению эндогенных IgG, включая аутоантитела, вызывающие IgG-опосредованные аутоиммунные заболевания. Это блокирование FcRn

20 эфгартигимодом приводит к быстрому и выраженному снижению уровней аутоантител, что лежит в основе терапевтической стратегии лечения аутоиммунных заболеваний, при которой предполагают, что аутоантитела IgG будут играть центральную роль в патологии заболевания, например, при таких состояниях, как пемфигус (PV и PF).

25 гHuPH20

Эфгартигимод находится в стадии разработки как для внутривенного (в/в), так и для подкожного (п/к) способа введения. Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эфгартигимод можно вводить отдельно. В качестве альтернативы, для подкожного введения в

30 некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эфгартигимод можно вводить совместно в составе с гиалуронидазой, например, в частности, гHuPH20. Совместно разработанный материал позволяет дозировать увеличенные объемы.

гHuPH20 является активным ингредиентом коммерческого продукта HYLENEX® (рекомбинантная гиалуронидаза для инъекций человека) фирмы Halozyme, одобренного FDA в декабре 2005 года для коммерческого использования в США. HYLENEX® является модификатором проницаемости тканей, назначаемым в качестве адъюванта при подкожном введении жидкости для достижения гидратации, для увеличения дисперсии и абсорбции других инъекционных препаратов, а также при подкожной урографии для улучшения резорбции рентгеноконтрастных агентов.

гHuPH20 представляет собой рекомбинантный фермент гиалуронидазы человека, продуцируемый генно-инженерными клетками яичника китайского хомячка (СНО), содержащими дезоксирибонуклеиновую плазмиду, кодирующую растворимый фрагмент гиалуронидазы человека (posterior head protein 20 [PH20] – белок задней головки 20 [PH20]).

HZ202 гHuPH20 DS в настоящее время зарегистрирован в продукте HYLENEX® и других биологических лекарственных препаратах, в состав которых входит гHuPH20 DS. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HZ202 гHuPH20 DS используется в совместном препарате эфгартигимод/гHuPH20 для подкожного введения (т.е. эфгартигимод PH20 SC).

Объемы подкожных инъекций обычно ограничиваются 2,5 мл из-за опасения боли при инъекциях, связанных с большими объемами. Было продемонстрировано, что гHuPH20 предлагает решение проблемы ограничения объема, связанного с быстрыми подкожными инъекциями. гHuPH20 действует локально и кратковременно, деполимеризуя гиалуронан, гелеобразное вещество, находящееся в подкожном слое кожи. Это приводит к снижению сопротивления потоку жидкости и может увеличить дисперсию и абсорбцию вводимых лекарств и жидкостей, что позволяет вводить больший объем и ограничить отек или боль. Установлено, что гHuPH20 обеспечивает быструю абсорбцию относительно большого объема (10 мл) при подкожном введении. Shpilberg O. с соавт., *Br J Cancer*. 2013, 109(6):1556-1561. Небольшой отек в месте инъекции наблюдался при подкожном введении 10 мл раствора IgG с использованием гHuPH20 в концентрации 2000 ЕД/мл, тогда как при введении 10 мл раствора IgG без

гHuPH20 наблюдался большой отек в месте инъекции. Shpilberg O. с соавт., *Br J Cancer*. 2013, 109(6):1556-1561.

гHuPH20 действует кратковременно и системно не всасывается. Было продемонстрировано, что он не оказывает долгосрочных местных эффектов.

5 Период полураспада гHuPH20 в коже составляет менее 30 минут. Уровни гиалуроновой кислоты в подкожных тканях возвращаются к норме в течение 24-48 ч из-за быстрого естественного обмена гиалуроновой кислоты.

гHuPH20 одобрен для подкожного введения в совместных препаратах с другими активными ингредиентами (RITUXAN HYCELA® /MABTHERA® SC [ритуксимаб] для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) и хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и HERCEPTIN HYLESTATM / HERCEPTIN® SC [трастузумаб] в США и Европе с концентрацией фермента 2000 ЕД/мл и инъекционным объемом от 5 до 13,4 мл.

Методы

15 В настоящем документе предусмотрены способы лечения пемфигуса с использованием антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус представляет собой вульгарный пемфигус (PV). В некоторых вариантах осуществления пемфигус представляет собой листовидный пемфигус (PF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус может быть как PV, так и PF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. Важной целью и особенностью способов по настоящему изобретению является сокращение или даже исключение использования потенциально токсичных агентов, таких как кортикостероиды (например, преднизон) и ритуксан при лечении пемфигуса. Другой важной целью и особенностью способов по настоящему изобретению является быстрое начало контроля над заболеванием. Еще одной важной целью и особенностью способов по настоящему изобретению является достижение длительной полной ремиссии при минимальном лечении, предпочтительно без использования потенциально токсичных агентов, таких как кортикостероиды (например, преднизон) и ритуксан.

30 Одним из объектов настоящего изобретения является способ лечения пемфигуса, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

эффективного количества антагониста неонатального рецептора Fc (FcRn) человека, при этом у субъекта (а) впервые диагностирован пемфигус, (б) рецидивирующий пемфигус или (в) рефрактерный пемфигус.

5 Рецидивирующий пемфигус характеризуется появлением не менее 3 новых очагов пемфигуса в течение 4-недельного периода, которые не заживают в течение недели, или расширением выявленных очагов поражения.

10 Рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на современную терапию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на кортикостероиды. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на совместное применение ритуксимаба и кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на максимальные дозы кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на максимальные дозы ритуксимаба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рефрактерный пемфигус является той формой пемфигуса, которая не отвечает на максимальные дозы кортикостероидов в сочетании с максимальными дозами ритуксимаба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения не удастся достичь контроля над рефрактерным пемфигусом (см. ниже) при системном лечении и применении полных терапевтических доз, например, преднизона 1,5 мг/кг/сутки в течение 3 недель.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения формами пемфигуса являются вульгарный пемфигус (PV), листовидный пемфигус, или обе формы пемфигуса – как PV, так и PF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус являются вульгарным пемфигусом (PV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус являются листовидным пемфигусом (PF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус представлен как вульгарным пемфигусом

(PV), так и листовидным пемфигусом (PF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус представлен вульгарным пемфигусом (PV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус представлен листовидным пемфигусом (PF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус представлен как

5 вульгарным пемфигусом (PV), так и листовидным пемфигусом (PF).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус может быть оценен как в легкой форме, от легкой до умеренной, умеренной, тяжелой (обширной) или от умеренной до тяжелой в соответствии с индексом

10 области поражения пемфигусом (Pemphigus Disease Area Index – PDAI) В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус может быть оценен как легкая форма пемфигуса (например, оценка PDAI < 15). В других вариантах осуществления настоящего изобретения форма пемфигуса может быть оценена как умеренная (например, оценка PDAI от 15 до < 45). В

15 других вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента имеется тяжелая форма пемфигуса (например, оценка PDAI \geq 45).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят один раз в неделю до достижения контроля над заболеванием. В настоящем изобретении понятие «контроль над заболеванием» означает

20 отсутствие новых поражений и начало заживления существующих поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят один раз в неделю до достижения полного выздоровления. В настоящем изобретении понятие «полная клиническая ремиссия» относится к отсутствию новых поражений и полному заживлению существующих поражений

25 (за исключением пост-воспалительной гиперпигментации или эритемы в результате рассасывания поражений).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно раз в неделю в дозе примерно

30 от 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно раз в неделю в дозе примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят внутривенно раз в неделю в дозе примерно

1000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в фиксированной дозе примерно 1250 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в фиксированной дозе примерно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в фиксированной дозе примерно 1750 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе примерно от 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе примерно 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе примерно 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе примерно 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе от 10 мг/кг до 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят подкожно раз в неделю в дозе 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антагонист FcRn вводят в фазе индукции и в фазе консолидации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю или чаще, например, два раза в неделю или через день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят реже одного раза в неделю, например, раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю и кортикостероид в дозе 0,5 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента вводят до достижения контроля над заболеванием, и (ii) во время фазы консолидации доза антагониста FcRn снижается и/или интервал дозирования антагониста FcRn удлиняется, например, до одного раза в две недели, и/или дозу кортикостероидов уменьшают, и/или интервал дозирования кортикостероидов удлиняют, до дозы в конце консолидации или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю и кортикостероид в дозе 0,5 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента вводят до достижения контроля над заболеванием, и (ii) во время фазы консолидации доза антагониста FcRn снижается и/или интервал дозирования антагониста FcRn удлиняется, например, до одного раза в две недели, до конечной дозы или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю и кортикостероид в дозе 0,5 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента вводят до достижения контроля над заболеванием, и (ii) во время фазы консолидации доза кортикостероида снижается и/или интервал дозирования кортикостероида удлиняется до дозы в конце консолидации или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю и кортикостероид в дозе 0,5 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента вводят до достижения контроля над заболеванием, и (ii) во время фазы консолидации доза антагониста FcRn снижается и/или интервал дозирования антагониста FcRn удлиняется, например, до одного раза в две недели, а доза кортикостероидов снижается и/или интервал дозирования кортикостероидов удлиняется до дозы в конце консолидации или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе примерно от 10

антагонист FcRn вводят подкожно в дозе 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в дозе 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы индукции антагонист FcRn вводят

5 подкожно в дозе 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации интервал дозирования антагониста FcRn составляет одну неделю или происходит реже. Например, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста

10 FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 суток; или один раз каждые 2, 3, 4, 5 или 6 недель. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20

15 или 7-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20 или 8-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn

20 осуществляют с интервалом один раз каждые 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20 или 9-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20 или 10-21 сутки. В различных вариантах

25 осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 11-12, 11-13, 11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20 или 11-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20 или 12-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20 или 13-21 сутки. В

30

различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20 или 14-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20 или 15-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 16-17, 16-18, 16-19, 16-20 или 16-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 17-18, 17-19, 17-20 или 17-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 18-19, 18-20 или 18-21 сутки. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 19-20 или 19-21 сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы консолидации частота дозирования антагониста FcRn составляет один раз в неделю или один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает поддерживающую фазу, причем

(iii) во время поддерживающей фазы доза окончания консолидации или интервал дозирования для антагониста FcRn и/или преднизона продолжают до полного исчезновения поражений.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз в неделю или реже. Например, В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 суток; или один раз каждые 2, 3, 4, 5 или 6 недель. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один

раз каждые 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20 или 7-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20 или 8-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20-или 9-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20 или 10-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 11-12, 11-13, 11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20 или 11-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20 или 12-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20 или 13-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20 или 14-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20 или 15-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 16-17, 16-18, 16-19, 16-20 или 16-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 17-18, 17-19, 17-20 или 17-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом

один раз каждые 18-19, 18-20 или 18-21 суток. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые 19-20 или 19-21 суток.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время фазы поддержания дозирование антагониста FcRn осуществляют с интервалом один раз каждые две недели.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пемфигус достигает полного излечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 5 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 3 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 2 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно ≤ 1 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,5$ мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,4$ мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно \leq about 0,3 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,2$ мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается при дозе кортикостероида примерно $\leq 0,1$ мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полная ремиссия достигается без кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект является рефрактерным по отношению к ритуксимабу.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект не переносит кортикостероиды.

Ссылки на публикации

10 Сущность каждой из различных публикаций, процитированных в предшествующем описании и в последующих примерах, включена в настоящее описание в виде ссылки.

Примеры

Настоящее изобретение далее поясняется примерами, которые никоим образом не ограничивают области охвата настоящего изобретения.

15 Пример 1. Обзор 2й фазы клинических испытаний эфгартигимода в лечении пациентов с пемфигусом

20 В этом примере описывают (ARGX-113-1701) завершённое открытое неконтролируемое исследование 2й фазы с адаптивным дизайном для оценки безопасности, PD, PK, эффективности и условий применения (дозировка, частота введения при поддерживающей терапии) эфгартигимода (варианта фрагмента Fc IgG1 человека, способного блокировать неонатальный рецептор Fc (FcRn) для лечения пемфигуса (вульгарного или листовидного).

25 Как описано более подробно ниже, в исследование включены тридцать четыре (34) пациента, страдающих вульгарным или листовидным пемфигусом легкой и средней степени тяжести. В последовательных группах эфгартигимод назначают в дозе 10 мг/кг или 25 мг/кг внутривенно с различной частотой дозирования в качестве монотерапии или в качестве дополнения к низко-

30 дозированному пероральному преднизону. В исследование включены взрослые пациенты мужского и женского пола с клиническим диагнозом PV или PF, который был подтвержден положительными результатами прямой иммунофлюоресценции и положительными результатами непрямой иммунофлюоресценции и/или иммуноферментного анализа (ELISA) с легкой и средней тяжестью заболевания (с индексом области поражения пемфигусом [PDAI] <45). При скрининге определяют сывороточные уровни

аутоантител, направленных против антигена Dsg-3 и/или Dsg-1. Пациенты были недавно диагностированными пациентами, или пациентами с рецидивом после терапии, или пациентами, у которых рецидив, несмотря на пероральный прием преднизона в постепенно уменьшающейся дозе с или без обычного

5 иммунодепрессанта. Лечение в ходе исследования состоит из монотерапии эфгартигимодом или эфгартигимодом в сочетании с пероральным преднизоном или его эквивалентом.

Эфгартигимод демонстрирует благоприятный профиль безопасности и переносимости у пациентов с пемфигусом, что согласуется с предыдущими
10 исследованиями эфгартигимода. Было показано, что есть сильная связь между снижением уровня IgG в сыворотке, снижением уровня аутоантител, улучшением индекса области поражения пемфигусом (PDAI) и клиническими исходами. Эфгартигимод, как в виде монотерапии, так и в сочетании с преднизоном, демонстрирует быстрое начало действия и приводит к контролю
15 над заболеванием у 90% пациентов с средним за 16 суток. Оптимизированное длительное лечение эфгартигимодом с низкими дозами кортикостероидов в диапазоне доз от 0,06 до 0,48 мг/кг/сутки приводит к полной клинической ремиссии за время от 2 до 41 недели у 59% пациентов.

Результаты исследования показали, что эфгартигимод безопасен и
20 индуцирует быстрое начало действия, влияющее на активность заболевания и клинические исходы, что в целом поддерживает применение эфгартигимода как многообещающую терапию пемфигуса.

Пример 2. Дизайн исследования

Пациенты с PV и PF с легкой и средней тяжестью заболевания (PDAI <45
25 на исходном уровне) (Rosenbach M. с соавт., *J Invest Dermatol*, 2009, 129(10): 2404-2410) зарегистрированы в шестнадцати исследовательских центрах Европы и Израиля. Диагноз PV или PF должен быть подтвержден положительной прямой иммунофлуоресценцией и положительной непрямой иммунофлуоресценцией и/или анализу методом Dsg-1/3 ELISA. Пациенты либо впервые
30 диагностированы, либо имеют рецидив. Пациентов, прошедших курс лечения пероральным преднизоном (или его эквивалентом) и иммунодепрессантами на момент скрининга, можно было включить, но прием иммунодепрессантов необходимо было отменить до исходного уровня. Пациенты с рефрактерным

заболеванием в анамнезе в отношении к терапии второй линии (например, IVIg, ритуксимаб, плазмаферез/иммуноадсорбция) были исключены из исследования. Кроме того, использование терапии, отличной от перорального преднизона и обычных иммунодепрессантов, которые могут повлиять на клиническое течение

5 заболевания (например, внутривенное болюсное введение преднизолона, дапсона, сульфасалазина, тетрациклинов, никотинамида, плазмаферез/замена плазмы, иммуноадсорбция и внутривенное введение иммуноглобулинов) в течение 2 месяцев до исходного визита не разрешается, равно как и

10 использование ритуксимаба и других биологических препаратов, направленных на CD20, в течение 6 месяцев до исходного визита. Пациенты с уровнем общего IgG <6 г/л в сыворотке на момент скрининга также исключаются.

Проводят открытое неконтролируемое исследование с использованием адаптивного дизайна с 4 последовательными группами, в которых эфгартигимод, вводимый внутривенно в течение двух часов, тестируют в двух разных дозах (10

15 и 25 мг/кг массы тела). В каждую когорту с 1 по 3 должны быть включены не менее 4 поддающихся оценке пациентов и не менее 10 поддающихся оценке пациентов – в когорту 4. На фиг. 1 представлена схема дизайна этого исследования. Перед инфузией эфгартигимода премедикация не требуется. Тестируют переменную продолжительность фазы индукции, определяемую

20 еженедельными инфузиями, и переменную продолжительность поддерживающей фазы с различной частотой инфузий (раз в две недели или в четыре недели).

В целом, исследование включает 2-недельный период скрининга, период лечения от 9 (группа 1) до 34 недель (группа 4), как указано для каждой когорты, и период последующего наблюдения без лечения (8 недель для когорты

25 1 и 10 недель для групп 2–4). Перед каждым введением проверяют уровень общего IgG в сыворотке относительно предыдущего визита пациента, и лечение эфгартигимодом не разрешают, если общий IgG < 1,2 г/л до восстановления выше этого уровня. Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data Monitoring Committee – IDMC) предоставил рекомендации по изменению

30 схемы лечения между группами на основе данных о безопасности и эффективности предшествующих когорт. В каждую группу было включено не менее 4 пациентов, подлежащих оценке.

В период лечения соответствующие пациенты должны были получать эфгартигимод посредством внутривенных инфузий по схеме дозирования, указанной ниже. У пациентов 1й группы период лечения составляет 9 недель, на протяжении которых вводят 4 инфузии по 10 мг/кг еженедельно и 2 поддерживающие инфузии по 10 мг/кг с 2- и 4-недельным интервалом соответственно. У пациентов 2й группы период лечения составляет 11 недель, на протяжении которых вводят 4 инфузии по 10 мг/кг еженедельно и 4 поддерживающие инфузии по 10 мг/кг раз в две недели (т.е. одно дозирование каждые две недели). У пациентов 3й группы период лечения составляет 15 недель, на протяжении которых вводят 4 инфузии по 10 мг/кг еженедельно и 6 поддерживающих инфузий по 10 мг/кг раз в две недели. Пациенты в 4й группе получают еженедельные инфузии 25 мг/кг до достижения конца консолидации (end of consolidation – EoC), минимум 5 еженедельных инфузий с последующими поддерживающими инфузиями 25 мг/кг раз в две недели до конца лечения на 34й неделе. EoC означает время, как минимум 2 недели, на протяжении которых не возникли новые поражения, а большинство (примерно 80%) образовавшихся поражений зажило.

В 1-3й группах эфгартигимод применяют с исходного уровня либо в виде монотерапии (у впервые диагностированных пациентов и у пациентов с рецидивом после прекращения терапии), либо в качестве дополнительной терапии к преднизону (у впервые диагностированных пациентов с первым стабильным курсом преднизона и у пациентов с рецидивом при постепенно снижаемой дозе преднизона). В последних случаях пациенты с впервые диагностированным заболеванием получают преднизон в дозе 20 мг/сутки, а пациенты с рецидивом продолжают принимать преднизон в той же постепенно снижаемой дозе. В 4й группе лечение эфгартигимодом системно начинают в сочетании с преднизоном, т. е. 20 мг/сутки у всех впервые диагностированных пациентов и у пациентов с рецидивом после прекращения лечения, или при постепенно снижаемой дозе, при которой возник рецидив. В 4й группе доза перорального преднизона может быть снижена в конце консолидации (EoC). И наоборот, дозу преднизона можно увеличить до 40 мг/сутки или в более высоких постепенно снижаемых дозах в соответствии с клинической оценкой до прекращения исследования в случае прогрессирования заболевания. Никакие

другие системные методы лечения пемфигуса не разрешались во время исследования, в то время как были разрешены для местного применения кортикостероиды, анальгетики и поддерживающая терапия кортикостероидами (например, витамин D, ингибиторы протонной помпы, специальные диеты).

5 Для анализа данных по безопасности и эффективности используют описательные статистические методы. Резюме представлены по группе и/или дозе эфгартигимода.

10 Как упоминалось выше, пероральный преднизон является единственным средством лечения, которое разрешено в исследовании в качестве сопутствующего лечения и спасательной терапии. Он заключается в добавлении 20 мг/сутки преднизона к лечению эфгартигимодом у впервые диагностированных пациентов и у пациентов, не получающих лечения, а также в увеличении предыдущей дозы преднизона у пациентов с рецидивом. Пациенты, получающие неотложную терапию, остаются в исследовании, за исключением случаев, когда прогрессирование заболевания приводило к прекращению исследования.

Пример 3. Оценка безопасности и эффективности

20 Первичной конечной точкой является безопасность, которую оценивают на протяжении всего исследования, учитывая частоту и тяжесть нежелательных явлений, возникающих при лечении (treatment-emergent adverse event – TEAE), тяжелых побочных явлений (serious adverse event – SAE), основных показателей жизнедеятельности, параметров ЭКГ (электрокардиограммы), отклонений от нормы при физикальном обследовании и рутинных клинических лабораторных исследований (гематология, биохимия, анализ мочи). В качестве

25 дополнительного параметра безопасности при каждом визите пациента измеряют уровни общего IgG в сыворотке.

30 Конечные точки оценки эффективности включают индекс области поражения пемфигусом (PDAI); время до достижения контроля над заболеванием (DC), определяемое как отсутствие новых поражений, начало заживления существующих поражений; время до рецидива, определяемое как появление 3 или более новых поражений в месяц, которые не заживают спонтанно в течение 1 недели, или как расширение существующих поражений, оцениваемое при любом посещении после DC; время до EoC, определяемое как

5 время, в течение которого не развивались новые поражения в течение как минимум 2 недель, и примерно 80% поражений зажило; время до полной клинической ремиссии (CR), определяемое по отсутствию новых поражений и по полному заживлению уже существующих поражений (за исключением пост-воспалительной гиперпигментации или эритемы от рассасывающихся поражений); и время до полной клинической ремиссии при минимальной терапии (CRmin), определяемое дозой преднизона 10 мг/сутки или менее в течение не менее 8 недель.

10 Другие вторичные конечные точки включают оценку фармакодинамических (общие IgG и подтипы, анти-Dsg-1 и -3 аутоантитела) и фармакокинетических параметров, а также иммуногенности (частота образования антилекарственных антител (АДА)). Измерение сывороточных уровней анти-Dsg-1 и анти-Dsg-3 аутоантител проводят с помощью тест-наборов для ELISA с анти-десмоглеин-1 и -3 IgG (фирма Euroimmun, Германия), соответственно.

15 Пример 4. Исследование популяции пемфигуса и распределения пациентов

Пятьдесят три (53) пациента участвовали в отборе на соответствие требованиям исследования, 35 имели право на участие и 34 были включены в исследование (один пациент отозвал согласие до начала исследования), что составило выборку для анализа безопасности (фиг. 2). Двенадцать
20 исследовательских центров в 5 странах (Германия, Венгрия, Израиль, Италия, Украина) предоставили как минимум 1 пациента для исследования. Шесть пациентов были отнесены к группе 1, 5 пациентов были отнесены к группе 2, 8 пациентов были отнесены к группе 3 и 15 пациентов были отнесены к группе 4.

25 Результаты этого исследования включают в себя результаты первого промежуточного анализа (данные на 7 ноября 2019 г., дата отчета 21 февраля 2020 г.), результаты второго (более позднего) промежуточного анализа (данные на 25 марта 2020 г., отчет 30 июля 2020 г.), третий (более поздний) промежуточный анализ (от 24 июня 2020 г.) и окончательный анализ (завершение получения данных 28 октября 2020 г.). Если не указано иное,
30 данные, представленные в примерах, взяты из окончательного анализа.

Пример 5. Промежуточные исследования

Как показано на фиг. 3, первоначальный промежуточный анализ результатов 2й фазы этого исследования (дата отсечения для данных исследования фазы 2: 7 ноября 2019 г.) показал следующее:

- 5 (i) 23 пациента, включенных в адаптивное исследование, оценивающее эфгартигимод в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг при внутривенном введении с несколькими режимами дозирования, продемонстрировали четкую корреляцию между снижением патогенного IgG и улучшением индекса области поражения пемфигусом (PDAI);
- 10 (ii) 83% пациентов в целом достигли контроля над заболеванием, причем 78% в течение четырех недель;
- (iii) быстрый контроль заболевания связан как с монотерапией, так и с комбинацией низких доз преднизона;
- (iv) 70% (5/7) пациентов, получавших оптимизированную дозировку эфгартигимода с сопутствующими кортикостероидами, достигли клинической ремиссии (CR); пять CR установлены в течение 2-10 недель; 39% всех пациентов при комбинированной терапии достигли CR; а также
- 15 (v) Продемонстрирован потенциал для уменьшения количества пациентов, получающих сопутствующие кортикостероиды после достижения CR.

20 А. Демография и базовые характеристики

Промежуточные демографические данные пациентов и исходные характеристики по анализируемой популяции представлены в табл. 2А.

Таблица 2А. Демографические и базовые характеристики – Набор для анализа безопасности – Данные первоначального промежуточного анализа (Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.)

Параметр	Набор для анализа безопасности Закрытые данные (N=16) n (%)	Набор для анализа безопасности Доступные данные (N=26) n (%)
Возраст при скрининге (годы)		
n	16	26
среднее (std)	52,8 (14,21)	49,7 (14,58)
медиана	51,0	49,0
диапазон (min, max)	29, 78	22, 78
Пол		
Мужской	4 (25,0)	9 (34,6)

Параметр	Набор для анализа безопасности Закрытые данные (N=16) n (%)	Набор для анализа безопасности Доступные данные (N=26) n (%)
Женский	12 (75,0)	17 (65,4)
Вульгарный пемфигус	15 (93,8)	21 (80,8)
слизисто-доминантный	6 (40,0)	8 (38,1)
слизисто-кожный	8 (53,3)	12 (57,1)
кожный	1 (6,7)	1 (4,8)
Листовидный пемфигус	1 (6,3)	5 (19,2)
Исходная тяжесть по PDAI		
Умеренная (PDAI <15)	5 (31,3)	9 (34,6)
Средняя (PDAI 15-44)	11 (68,8)	17 (65,4)
Недавно диагностированное заболевание	6 (37,5)	11 (42,3)
Рецидив	10 (62,5)	15 (57,7)
Монотерапия ARGX-113 при базовом параметре	11 (68,8)	12 (46,2)
Пациенту вводят преднизон при базовом параметре	5 (31,3)	14 (53,8)

Демографические данные пациентов и исходные характеристики для второго промежуточного анализа представлены в табл. 2Б. По состоянию на дату отсечения 24 июня 2020 г. было включено 26 пациентов с PV и 8 пациентов с PF, из которых 22 женщины и 12 мужчин. Подтипы PV включают слизисто-доминантный (n=9), слизисто-кожный (n=14) и кожный (n=3). В исследование вошли 12 пациентов с легким исходным PDAI (<15) и 22 пациента с умеренным исходным PDAI (15–44). Впервые диагностированных пациентов было 14, а пациентов с рецидивом – 20. 11 пациентов начали исследование с монотерапией эфгартигимодом, а 23 — в сочетании с низкими дозами преднизона в начале исследования.

Таблица 2Б. Демографические и базовые характеристики – Наборы для анализа безопасности и эффективности – Данные окончательного анализа (дата завершения второй фазы исследования: 24 июня 2020 г.)

Базовые характеристики	Набор для анализа безопасности (N=34)	Набор для анализа эффективности (N=31)
Возраст (среднее ± SD)	51,5 ± 15,3	52,4 ± 15,5
Пол (n (%))		
Мужчины	12 (35)	10 (32)
Женщины	22 (65)	21 (68)

Базовые характеристики	Набор для анализа безопасности (N=34)	Набор для анализа эффективности (N=31)
Пемфигус вульгарный (n (%))	26 (77)	24 (77)
слизисто-доминантный	9 (35)	9 (38)
слизисто-кожный	14 (54)	12 (50)
кожный	3 (11)	3 (12)
Пемфигус листовидный (n (%))	8 (24)	7 (23)
История заболевания (n (%))		
Недавно диагностированное заболевание	14 (41)	12 (39)
Рецидив	20 (59)	19 (61)
Оценка тяжести заболевания на базовом уровне PDAI (n (%))		
Умеренная (PDAI <15)	12 (35)	12 (39)
Средняя (PDAI 15-44)	22 (65)	19 (61)
Исходный показатель PDAI (среднее значение ± SD) (оценка min, median, max)		
Общая численность групп	20,9 ± 11,5 (2,0, 20,4, 39,9)	20,1 ± 11,8 (2,0, 19,0, 39,9)
Лечение, начатое с исходных показателей (n (%))		
Монотерапия эфгартигимодом	11 (32)	8 (26)
Эфгартигимод + CS	23 (68)	23 (74)

Б. Экспозиция

Степень воздействия (количество дней воздействия исследуемого препарата и количество инъекций, полученных каждым пациентом)

5 представлена в виде введенной дозы эфгартигимода и в целом для набора для анализа безопасности в табл. 3.

В группах с 1 по 3 пациенты получают дозу 10 мг/кг, а в группе 4 пациенты получают дозу 25 мг/кг.

10 Таблица 3. Экспозиция в испытании ARGX-113-1701 – Набор для анализа безопасности – Данные первоначального промежуточного анализа (дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.)

	Группа 1 (10мг/кг) (N=6)	Группа 2 (10мг/кг) (N=5)	Группа 3 (10мг/кг) (N=8)	Группа 4 (25мг/кг) (N=7)
Общая экспозиция исследуемого препарата в расчете на одного пациента (сутки)				
n	6	5	8	7
среднее (SD)	38,3 (28,63)	54,8 (32,75)	100,1 (18,69)	84,9 (61,43)

	Группа 1 (10мг/кг) (N=6)	Группа 2 (10мг/кг) (N=5)	Группа 3 (10мг/кг) (N=8)	Группа 4 (25мг/кг) (N=7)
медиана	39,0	78,0	106,0	85,0
диапазон (min, max)	8, 66	16, 79	54, 110	8, 184
Общая экспозиция исследуемого препарата в расчете на одного пациента (мг)				
n	6	5	8	7
среднее (SD)	2939,33	3979,20	6489,38	16213,16
медиана	(1616,196)	(1196,764)	(2274,694)	(9216,324)
диапазон	3025,00	3456,00	7132,50	13704,50
(min, max)	1056,0, 5000,0	2880,0, 5600,0	2500,0, 9030,0	3100,0, 28800,0
Общее число инфузий в расчете на одного пациента				
n	6	5	8	7
среднее (SD)	4,0 (1,55)	6,2 (2,49)	9,3 (1,75)	9,3 (5,22)
медиана	4,0	8,0	10,0	10,0
диапазон				
(min, max)	2, 6	3, 8	5, 10	2, 18

n=число пациентов; SD=стандартное отклонение

В. Клиническая эффективность

Анализ эффективности в этом исследовании является второстепенной задачей. Все анализы эффективности проводятся с использованием набора для анализа эффективности. Оценки эффективности включают оценку степени заболевания и оценку согласованных клинических конечных точек.

Г. Оценка активности PDAI

Изменение показателя активности PDAI по сравнению с исходным уровнем в конце каждой фазы лечения (фазы индукции, поддерживающей терапии, последующего наблюдения без лечения) для групп 1-3 представлено в табл. 4. Изменения относительно исходного уровня активности PDAI к концу каждой фазы лечения (фазы индукции, поддерживающей терапии, последующего наблюдения без лечения) для групп 1-3 показаны на фиг. 4. Изменение относительно базового уровня активности по шкале PDAI при каждом визите участников групп исследования показано на фиг. 4, на котором показана клиническая эффективность, оцененная по индексу области поражения пемфигусом (PDAI) во всех 4 группах. У большинства пациентов наблюдались существенные улучшения по шкале PDAI: в группе 1 наблюдалась корреляция снижения IgG с уменьшением анти-Dsg с улучшением по шкале PDAI, ранним

DC (монотерапия/комбинированная терапия) и субоптимальным дозированием эфгартигимода при поддерживающей терапии; в группе 2 было улучшение при поддерживающем лечении с введением эфгартигимода раз в две недели. В группе 3 у всех пациентов, в конечном счете связанных с преднизоном, поддерживающая терапия еще больше улучшала симптомы, а EoC/CR отмечают при сочетании с пероральным преднизоном. В группе 4 отмечены существенные улучшения по шкале PDAI, высокая степень EoC и CR, когда преднизон не снижают перед CR.

На фиг. 5 показана клиническая эффективность, оцененная по шкале PDAI в группах 1-4 пациентов со средней степенью тяжести заболевания. У большинства пациентов наблюдаются существенные улучшения по шкале PDAI: группа 1 состояла из трех пациентов со средней степенью тяжести (3 PV, 0 PF); группа 2 состояла из двух пациентов со средней степенью тяжести (2 PV, 0 PF); группа 3 состояла из четырех пациентов со средней степенью тяжести (4 PV, 0 PF); и группа 4 состояла из пяти пациентов со средней степенью тяжести (1 PV, 4 PF). Исследуемая популяция пациентов для исследования 3й фазы пемфигуса представляет собой больных с диагнозом PV/PF со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

На рис. 6 показаны показатели активности по шкале PDAI с течением времени в А) группе 1, Б) группе 2, В) группе 3 и Г) группе 4 на основании заключительного анализа исследования.

Таблица 4. Снижение оценки активности по шкале PDAI: процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в группах 1–3 – Набор для анализа эффективности – Данные первоначального промежуточного анализа (дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.)

		Группа 1 (10 мг/кг)	Группа 2 (10 мг/кг)	Группа 3 (10 мг/кг)
Завершение стадии индукции *1	N	3	3	7
	среднее (SD)	-53,77	88,20	-58,26
	медиана	(18,691)	(280,274)	(65,130)
	диапазон (min, max)	-46,50	-54,40	-83,30
	95% CI	-75,0, -39,8	-92,1, 411,1	-100,0, 80,0
Завершение поддерживающей стадии *2	N	3	3	7
	среднее (SD)	-23,83	-56,20	-15,49
	медиана	(30,534)	(43,139)	(184,246)
	диапазон (min, max)	-25,50	-69,80	-91,70
	95% CI	-75,0, -39,8	-92,1, 411,1	-100,0, 80,0

		Группа 1 (10 мг/кг)	Группа 2 (10 мг/кг)	Группа 3 (10 мг/кг)
	max) 95% CI	-53,5, 7,5 -99,7, 52,0	-90,9, -7,9 -163,4, 51,0	-100,0, 400,0 -185,9, 154,94
Окончание периода наблюдения без лечения *3	N среднее (SD) медиана диапазон (min, max) 95% CI	3 9,90 (80,158) -16,80 -53,5, 100,0 -189,2, 209,0	2 -76,30 (8,910) -76,30 -82,6, -70,0 -156,3, 3,7	6 -33,05 (130,366) -89,15 -100,0, 230,0 -169,9, 103,84

*1 Завершение стадии индукции, группы 1-3 (5й визит к врачу)

*2 Завершение поддерживающей стадии *2 (группа 1 – M2; группа 2-M4; группа 3-M6)

5 *3 Окончание периода наблюдения без лечения (группа 1 – FU2; группы 2 и 3 – FU3)

CI= конфиденциальный интервал

В течение индукционного периода, включающего 4 еженедельные инфузии (группы 1, 2 и 3), активность PDAI снижалась в пределах от среднего изменения -46,5% (диапазон -39,8%, -75%) в группе 1 до среднего изменения -83,3% (диапазон -100%, +80,0%) в группе 3 через 4 недели. В конце поддерживающего периода активность по шкале PDAI в группе 1 (2 инфузии с 2-недельным, а затем 4-недельным интервалом) имеет тенденцию к повышению, чем в конце индукционного периода (среднее изменение -25,5% в конце поддерживающей 10 терапии среднее изменение -46,5% в конце фазы индукции). В группе 2 (4 инфузии через неделю) активность по шкале PDAI снижается в большей степени в конце поддерживающей терапии по сравнению с концом фазы индукции (медианное изменение -69,8% в конце поддерживающей терапии по сравнению с медианным изменением -54,4% в конце фазы индукции). В группе 3 (6 инфузий 15 через неделю) активность PDAI еще больше снижается по сравнению с предыдущими группами с медианным изменением на -91,7% в конце поддерживающей терапии (по сравнению с медианным изменением в конце индукции -83,3%).

25 Во время наблюдения в отсутствие лечения активность PDAI в группе 1 имеет тенденцию к возвращению к своему исходному значению (медиана изменения -16,8%), тогда как в группах 2 и 3 активность PDAI оставалась

стабильной на сходном уровне при сравнении с концом поддерживающей фазы (медианное изменение -76,30% и -89,2%, соответственно).

В группе 4 схема лечения, состоящая из периода индукционного лечения с еженедельным введением до окончания консолидации и периода поддерживающего лечения с введениями через неделю до 34-й недели, отличалась от схем лечения в группах 1-3. Соответственно, нельзя провести прямого сравнения периодов с группами 1-3. Активности по шкале PDAI в группе 4 в зависимости от времени представлена на фиг. 4Г, где показано медианное изменение активности PDAI на -73,7% (диапазон -51,5%, -80,3%) через 4 недели.

Д. Клинические результаты

Клинические результаты включают оценку контроля заболевания (DC), полной клинической ремиссии (CR) и рецидива.

Д.1. Контроль заболевания

При анализе эффективности в популяции (n=31) 28 пациентов (90,3%) достигли DC во время исследования, а у 24 пациентов (77,4%) сформировался DC в течение 4-недельного индукционного периода (табл. 5). ДК распределяются поровну между больными легкой и средней степенью тяжести, впервые выявленными и рецидивирующими, а также при монотерапии и сопутствующем преднизоне. Среднее время до ДК составляет 15,0 дней (диапазон: 8-30 дней) для пациентов в 1-3й группах и 29 дней (диапазон 9-30 дней) в 4й группе. И наоборот, у 2 пациентов во 2й группе наблюдается прогрессирование заболевания, что приводит к досрочному прекращению в обоих случаях.

Таблица 5. Испытание ARGX-113-1701 – Уровень контроля заболевания (общий и в течение 4-недельного индукционного периода) и время до контроля заболевания — Набор для анализа эффективности — Данные первоначального промежуточного анализа (дата отсечения для данных исследования фазы 2: 7 ноября 2019 г.)

А

Подгруппа	Группа 1 (10 мг/кг) n (%)	Группа 2 (10 мг/кг) n (%)	Группа 3 (10 мг/кг) n (%)	Группа 4 (25 мг/кг) n (%)	Общая величина n (%)
Всего	4	5	7	7	23

Подгруппа	Группа 1 (10 мг/кг) n (%)	Группа 2 (10 мг/кг) n (%)	Группа 3 (10 мг/кг) n (%)	Группа 4 (25 мг/кг) n (%)	Общая величина n (%)
Достигли DC	4 (100,0)	3 (60,0)	7 (100,0)	5 (71,4)	19 (82,6)
Не достигли DC	0	2 (40,0)	0	2 (28,6)	4 (17,4)
Тяжесть заболевания на начальном уровне: Умеренная (PDAI <15)	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (42,9)	2 (28,6)	8 (34,8)
Средняя (PDAI 15- 44)	3 (75,0)	1 (20,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	11 (47,8)
История болезни: Рецидивирующие пациенты	4 (100,0)	1 (20,0)	5 (71,4)	3 (42,9)	13 (56,5)
Недавно диагностированные пациенты	0	2 (40,0)	2 (28,6)	2 (28,6)	6 (26,1)
Монотерапия ARGX-113 на исходном уровне	3 (75,0)	3 (60,0)	2 (28,6)	0	8 (34,8)
Пациент принимал преднизон на исходном уровне	1 (25,0)	0	5 (71,4)	5 (71,4)	11 (47,8)

Б

	Группа 1 (10 мг/кг) n (%)	Группа 2 (10 мг/кг) n (%)	Группа 3 (10 мг/кг) n (%)	Группа 4 (25 мг/кг) n (%)	Общая величина n (%)
Контроль над заболеванием за 4 недели:					
Период индукции	4	5	7	7	23
Достигли DC	4 (100,0)	2 (40,0)	7 (100,0)	5 (71,4)	18 (78,3)
Не достигли DC	0	3 (60,0)	0	2 (28,6)	5 (21,7)

В

Сводная статистика по вариации времени до достижения контроля (сутки)	Группы 1-3 (10 мг/кг)	Группа 4 (25 мг/кг)
Среднее время до достижения DC	15,0	22,5
Диапазон	(8-92)	(15-30)

n = число пациентов

5

Д.2. Полная клиническая ремиссия (CR)

CR оценивают в группах 3 и 4. В группе 3 CR основывается на показателе активности PDAI, равном 0, в группе 4 CR оценивает исследователь. CR отмечают в группах 3 и 4, где лечение эфгартигимодом пролонгировано (11

недель в группе 3, до 34 недель в группе 4) по сравнению с предыдущими группами, преднизон введен совместно у всех пациентов. В этих двух группах 7 пациентов достигли полного ответа: 5 пациентов (71,4%) в группе 3 и 7 (46,7%) пациентов в группе 4 (табл. 6). Следует отметить, что в 3й группе 3 пациента со средней степенью тяжести заболевания достигли CR.

Медиана времени до достижения контроля над заболеванием составляет 36 суток в группе 3 (диапазон: 13–93 суток). В группе 4 время до полной ремиссии у двух пациентов составило 44 и 72 дня. Было обнаружено, что преднизонная доза во время CR является фактором, способствующим достижению CR.

10 Действительно, все пациенты, достигшие CR, получали преднизон в суточной дозе от 0,06 до 0,48 мг/кг (медиана группы 3: 0,27 мг/кг/сутки, медиана группы 4: 0,28 мг/кг/сутки). Следовательно, комбинация эфгартигимода и преднизона в дозе всего 0,25–0,50 мг/кг в сутки может быть достаточной для достижения полной ремиссии CR.

15 Таблица 6. Исследование ARGX-113-1701 – Частота CR и сопутствующая преднизон-эквивалентная доза во время CR – Группы 3 и 4 – Набор для анализа эффективности – Данные первоначального промежуточного анализа (Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.)

А

Подгруппа	Группа 3 (10 мг/кг) n (%)	Группа 4 (25 мг/кг) n (%)
Всего	7	7
Достигли CR DC	5 (71,4)	2 (28,6)
Не достигли CR	2 (28,6)	5 (71,4)
Тяжесть заболевания на начальном уровне:		
Умеренная (PDAI <15)	2 (28,6)	2 (28,6)
Средняя (PDAI 15-44)	3 (42,9)	0
История болезни:		
Рецидивирующие пациенты	3 (42,9)	1 (14,3)
Недавно диагностированные пациенты	2 (28,6)	1 (14,3)

20 Б

Параметр	Группа 3 (10 мг/кг) (N=7)	Группа 4 (25 мг/кг) (N=7)
Эквивалентная доза преднизона (мг/сутки) за день до CR		
n	5	2

Параметр	Группа 3 (10 мг/кг) (N=7)	Группа 4 (25 мг/кг) (N=7)
среднее (std)	17,00 (6,71)	20,00 (0,00)
медиана	20,00	20,00
диапазон (min, max)	5,00, 20,00	20,00, 20,00
Преднизон Equivalent Dose (мг/кг/сутки) за день до CR		
N	5	2
среднее (std)	0,26 (0,15)	0,34 (0,04)
медиана	0,27	0,340,31, 0,36
диапазон (min, max)	0,06, 0,48	

n= количество пациентов

Д.3. Рецидив

Рецидив оценивают у пациентов, достигших контроля над заболеванием (DC) (N = 19), и зарегистрирован у 8 пациентов (42,1%; табл. 7). Рецидив чаще возникает вскоре после достижения контроля над заболеванием (DC, N=7), чем позже после полной клинической ремиссии (CR) (N=1). Для пациентов в группах 1–3 среднее время до рецидива после DC составило 141 день (N=7; диапазон 10–169), а у 1 пациента в группе 4 рецидив возник через 63 дня после DC. На момент рецидива 3 пациента получали лечение без сопутствующего преднизона и 5 больных получали преднизон в средней дозе $0,14 \pm 0,06$ мг/кг в сутки (медиана 0,17 мг/кг/сутки; диапазон 0,07-0,20 мг/кг/сутки).

Рецидив, который может произойти сразу после достижения DC, фактически наблюдался только при двухнедельном режиме применения эфгартигимода (N=4) или во время наблюдения без лечения эфгартигимодом (N=4), тогда как ни у одного пациента при еженедельном введении эфгартигимода рецидива не было. На основании этих данных можно предположить, что недельный режим дозирования эфгартигимода является оптимальным для предотвращения рецидива.

Таблица 7. Исследование ARGX-113-1701 – Частота рецидивов и сопутствующая эквивалентная доза преднизона во время рецидива – Набор для анализа эффективности – Данные первоначального промежуточного анализа (Дата завершения второй фазы исследования: 7 ноября 2019 г.)

5

А

Подгруппа	Группа 1 (10 мг/кг) n (%)	Группа 2 (10 мг/кг) n (%)	Группа 3 (10 мг/кг) n (%)	Группа 4 (25 мг/кг) n (%)	Общая величина n (%)
Всего	4	3	7	5	19
Пациенты с рецидивом	2 (50,0)	2 (66,7)	3 (42,9)	1 (20,0)	8 (42,1)
Нет рецидива	2 (50,0)	1 (33,3)	4 (57,1)	4 (80,0)	11 (57,9)
Тяжесть заболевания на начальном уровне:					
Умеренная (PDAI <15)	1 (25,0)	2 (66,7)	1 (14,3)	0	4 (21,1)
Средняя (PDAI 15-44)	1 (25,0)	0	2 (28,6)	1 (20,0)	4 (21,1)
История болезни:					
Пациенты с рецидивом	2 (50,0)	0	3 (42,9)	1 (20,0)	6 (31,6)
Недавно диагностированные пациенты	0	2 (66,7)	0	0	2 (10,5)

Б

Параметр	Группа 1-3 (10 мг/кг) (N=14)	Группа 4 (25 мг/кг) (N=7)
Эквивалентная доза преднизона (мг/сутки) за сутки до рецидива		
n	7	1
среднее (std)	5,86 (6,96)	10,00 (NA)
медиана	5,00	10,00
диапазон (min, max)	0,00, 16,00	10,00, 10,00
Эквивалентная доза преднизона (мг/кг/сутки) за сутки до рецидива		
N	7	2
среднее (std)	0,07 (0,08)	0,46 (0,13)
медиана	0,07	0,46
диапазон (min, max)	0,00, 0,18	0,36, 0,55

n= количество пациентов

Выводы об эффективности по промежуточным клиническим результатам

Можно сделать вывод, что фармакодинамические эффекты (влияние на IgG, аутоантитела против Dsg-1 и -3), клинические воздействия на активность (PDAI) и клинические исходы заболевания (контроль заболевания, клиническая ремиссия) подтверждают потенциальное положительное влияние на лечение PV и PF, в сочетании с низкими дозами преднизона.

Терапевтический режим дозирования для достижения оптимального фармакодинамического эффекта и клинической эффективности представляет еженедельные инфузии 10 мг/кг эфгартигимода (что соответствует 1000 мг эфгартигимода PH20 SC).

В заключение, в этом исследовании 2й фазы эфгартигимод был признан потенциально эффективным и безопасным средством для лечения PV и PF.

Пример 7. – Фармакодинамика у пациентов с пемфигусом по результатам 2 фазы исследования пемфигуса (ARGX-113-1701)

(a) Общий IgG

Среднее процентное изменение общего уровня IgG по сравнению с исходным уровнем на протяжении исследования представлено на фиг. 7, и заключение об общем снижении уровня IgG в конце фазы индукции, поддерживающей фазы и фазы наблюдения без лечения показано в табл. 8.

В течение индукционного периода, состоящего из 4 еженедельных инфузий в группах 1, 2 и 3, уровни общего IgG снижались в диапазоне от среднего изменения от исходного уровня -55,0% до -67,9%. В конце поддерживающего периода уровни общего IgG в группе 1 (2 инфузии с 2-недельным, а затем 4-недельным интервалом) почти полностью вернулись к исходному уровню со средним изменением по сравнению с исходным уровнем -4,37%. В группах 2 (4 инфузии с интервалом в неделю) и 3 (6 инфузий с интервалом в неделю) уровни IgG оставались пониженными до средних изменений по сравнению с исходным уровнем -50,67% и -49,21% в конце поддерживающей фазы, соответственно. Это указывало на более эффективное подавление общего уровня IgG после инфузий каждые две недели по сравнению с 2-недельным и 4-недельным интервалом в группе 1.

В конце наблюдения без лечения уровни общего IgG в группе 1 (через 8 недель после последней дозы) увеличились до +23,30% относительно исходного

уровня и почти вернулись к исходному уровню до -9,65% и -6,25% от исходного уровня, соответственно, в группах 2 и 3 (в обеих группах через 10 недель после последней дозы).

5 В группе 4 схема лечения, состоящая из периода индукции с еженедельным введением до окончания периода консолидации и периода поддерживающего
лечения с введением в режиме через неделю до 34-й недели, отличалась от схем
лечения в группах 1-3. Соответственно, прямого сравнения периодов с группами
1-3 сделать невозможно. Общее снижение IgG в группе 4 в зависимости от
10 времени представлено на фиг. 7А, показывающей среднее изменение на -69,85%
через 4 недели. Существует очевидная корреляция между общими уровнями IgG,
показанными на фигуре 7А, и оценкой активности PDAI, показанной на фигурах
7Б и 7В.

Снижение общего IgG у пациентов с PV на 2й фазе исследования показано
на фиг. 8. Профили PD показаны для четырехнедельного введения
15 эфгартигимода в дозе 25 мг/кг. На фиг. 8А показан профиль PD при PV, а на
фиг. 8Б – профили PD у здоровых волонтеров (HV) и у пациентов с PV.
Аналогичные фармакодинамические профили (PD) наблюдали между PV и HV в
соответствии с ожиданиями, основанными на HV и моделировании.

20 Фигуры 9А и 9Б изображают профили PD для четырех еженедельных
введений эфгартигимода в дозе 10 мг/кг. На фиг. 9А показан профиль PD при
PV, а на фиг. 9Б показаны профили PD при HV, PV, миастении (MG) и ИТР.

На фиг. 10А и 10Б показаны уровни общего IgG в сыворотке в группах А)
1-3, Б) группе 4. Данные взяты из результатов 2й фазы исследования
(исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с пемфигусом. Дата завершения
25 второй фазы исследования: 24 июня 2020 г.

На фиг. 11А-113 показаны уровни в сыворотке IgG подклассов IgG1, IgG2,
IgG3, IgG4 в группе 1-3 (А-Г) и в группе 4 (Д-З). Данные взяты из результатов
2й фазы исследования (исследование 1701) эфгартигимода у пациентов с
пемфигусом. Дата завершения второй фазы исследования: 24 июня 2020 г.

Таблица 8. Общее снижение IgG: Процент изменения относительно исходного уровня в группах 1-3 – Набор для анализа эффективности.

		Группа 1 (10 мг/кг)	Группа 2 (10 мг/кг)	Группа 3 (10 мг/кг)
Завершение фазы индукции ^а	n	2	3	7
	среднее (SD)	-55,00	-67,90	-63,44
	медиана	(1,980)	(5,205)	(8,445)
	диапазон (min, max)	-55,00	-66,70	-60,70
	95% CI	-56,4, -53,6	-73,6, -63,4	-74,4, -53,8
Завершение поддерживающей фазы ^б	n	3	3	7
	среднее (SD)	-4,37 (8,372)	-50,67	-49,21
	медиана	-9,10	(5,501)	(10,006)
	диапазон (min, max)	-9,3, 5,3	-52,90	-50,50
	95% CI	-25,2, 16,4	-54,7, -44,4	-63,5, -36,8
Окончание периода наблюдения без лечения ^в	n	3	2	4
	среднее (SD)	23,30	-9,65	-6,25
	медиана	(22,761)	(30,476)	(22,809)
	диапазон (min, max)	29,10	-9,65	-7,45
	95% CI	-1,8, 42,6	-31,2, 11,9	-30,0, 19,9
		-33,2, 79,8	-283,5, 264,2	-42,5, 30,0

^а Завершение фазы индукции для групп 1-3 при пятом визите.

5 ^б Завершение поддерживающей фазы (группа 1 – M2; группа 2-M4; группа 3-M6)

^в Окончание периода наблюдения без лечения (группа 1 – FU2; группы 2 и 3 – FU3)

n=число пациентов; CI=доверительный интервал

10

Таким образом, у пациентов с пемфигусом, получавших эфгартигимод, наблюдалось примерно на 40% снижение общего уровня IgG в сыворотке после первой инфузии по сравнению с исходным уровнем. Средний фармакодинамический (PD) эффект при дозе 10 мг/кг после 4 недельных инфузий на 29-й день составил снижение общего IgG на 62%, в то время как для дозы 25 мг/кг он составил 66%.

15

(б) Анти-Dsg антитела

Средние уровни анти-Dsg-3 и анти-Dsg-1 в зависимости от длительности исследования представлены на фиг. 12А-Г. Уровни в сыворотке анти-Dsg-1 и анти-Dsg-3 специфических IgG, патогенных аутоантител при пемфигусе,

20

которые преимущественно относятся к подклассу IgG4, снижались таким же образом, как и суммарный IgG. Наблюдался быстрый клиренс патогенных антител, при этом в конце фазы индукции у всех пациентов в наборе для анализа эффективности было достигнуто среднее снижение на 61% по сравнению с исходным уровнем для анти-Dsg1 и на 49% для анти-Dsg3 антител в конце фазы индукции у всех пациентов в наборе для анализа эффективности.

На протяжении всего исследования наблюдалась четкая связь между снижением уровня патогенных анти-Dsg-1/-3 аутоантител и улучшением показателя PDAI. В конце 4 недель фиксированного дозирования среднее снижение показателей активности PDAI составило 75% (фиг. 6А-6Е). Эти наблюдения не зависели от подтипов пемфигуса или истории болезни, что свидетельствует о потенциальной широкой пользе эфгартигимода при пемфигусе.

Из-за разного числа и частоты визитов для поддержания пациентов в группах 1-3 медианный эффект фармакодинамики варьировал. Медианный эффект PD в группе 1 при втором визите при поддерживающей терапии составил 9% снижения уровня IgG, в группе 2 при четвертом визите поддерживающей терапии снижение составило 53%, а в группе 3 при шестом визите поддерживающей терапии снижение составило 51%. Пациенты в группе 4, которые достигли ЕоС и перешли на введение эфгартигимода раз в две недели, имели устойчивое снижение уровня IgG примерно на 50% до тех пор, пока сохранялись инфузии раз в две недели.

Точно так же может поддерживаться подавление патогенных антител, хотя и более гетерогенное для анти-Dsg-3 антител. Длительное лечение эфгартигимодом в группах 3 и 4 привело к устойчивому снижению активности по шкале PDAI. 7 пациентов из группы 3 к завершению исследования со средним снижением активности по шкале PDAI на 78% (в пределах от увеличения на 230 до снижения на 100) по сравнению с исходным уровнем, а 4 пациента из группы 4 продемонстрировали среднее снижение на 93% (диапазон 79, 100) от исходного уровня. исходный уровень в конце исследования.

В конце наблюдения без лечения (8-я или 10-я неделя после последнего приема препарата) уровни IgG возвращались к норме, колеблясь от снижения на 39% до повышения на 43% по сравнению с исходным уровнем. Для анти-Dsg1

аутоантител среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составило 80% снижения, а для анти-Dsg3 антител 43% снижения, что в целом отражает более длительное подавление патогенных антител по сравнению с общими уровнями IgG.

5 Пример 8. Монотерапия эфгартигимодом

10 Восемь пациентов, получавших монотерапию эфгартигимодом на исходном уровне, продемонстрировали среднее снижение показателя активности PDAI на 61 % (в пределах от повышения на 411 до снижения на 100) к концу 4 недель периода фиксированного дозирования по сравнению со средним снижением на 92 % (в диапазоне от увеличения до на 50 и снижение на 100) у пациентов, дополнительно получавших преднизон на исходном уровне. В то время как 15 сопутствующий преднизон в низких дозах, по-видимому, обеспечивает более глубокое снижение активности по шкале PDAI, очевидный эффект монотерапии эфгартигимодом свидетельствует о большом вкладе эфгартигимода в 15 отдельности в клиническую эффективность и в потенциальном синергизме эфгартигимода и низких доз кортикостероидов.

15 Пример 9. Результаты клинических наблюдений

20 Быстрое начало действия эфгартигимода привело к быстрому достижению контроля над заболеванием (DC) у 28 из 31 пациента (90%) со средним временем до достижения DC 16 суток (диапазон 6, 92) (табл. 9). DC достигался в 20 сопоставимых пропорциях при PV и PF, при легком и умеренном течении заболевания, у впервые диагностированных и у рецидивирующих пациентов, а также у пациентов, получавших монотерапию эфгартигимодом или терапию 25 эфгартигимодом с сопутствующим преднизоном на начальном уровне. Длительная поддерживающая терапия привела к 13 полным клиническим ремиссиям (5 пациентов в группе 3 и 8 пациентов в группе 4). Возникновение рецидива оценивали у пациентов, достигших DC (n=28), и было зарегистрировано у 10 пациентов (36%).

Таблица 9. Частота случаев достижения контроля над заболеванием, клинической ремиссии и рецидивов в общей популяции и по подгруппам из общего количества для анализа эффективности.

	Контроль над заболеванием	Клиническая ремиссия	Рецидивы (после DC)
Всего, n (%)	31	22	28
да	28 (90)	13 (59)	10 (36)
нет	3 (10)	9 (41)	18 (64)
Среднее время (диапазон)	16 (6 -92)	43 (13 – 287)	87 (10-211)
<i>Pemphigus Vulgaris</i> , n/N (%)	22/24 (92)	9/15 (60)	8/22 (36)
<i>Pemphigus Foliaceus</i> , n/N (%)	6/7 (86)	4/7 (57)	2/6 (33)
История болезни, n/N (%)			
Пациенты с рецидивом	18/19 (95)	7/13 (54)	7/18 (39)
Недавно диагностированные пациенты	10/12 (83)	6/9 (67)	3/10 (30)

- 5 Быстрое начало действия эфгартигимода и высокая скорость достижения конца фазы консолидации (ЕоС), вызывающая снижение дозы стероида, в целом привели к низкому потреблению преднизона. Базовая средняя эквивалентная доза преднизона составляла 0,26 мг/кг/сутки (диапазон 0,06, 0,54) для групп пациентов 1-3 пациентов и 0,31 мг/кг/сутки (диапазон 0,06, 0,61) для группы 4.
- 10 Во время ЕоС, по оценке только в группе 4, средняя сопутствующая доза преднизона составляет 0,28 мг/кг в день (диапазон 0,22, 0,40 мг/кг/сутки, n=11). Средняя суточная доза преднизона на момент достижения CR в группах пациентов 3 и 4 составляет 0,27 мг/кг/сутки (диапазон 0,06–0,48).

Пример 10. Фармакокинетические параметры

- 15 Фармакокинетические параметры у пациентов, получавших внутривенно 10 мг/кг или 25 мг/кг эфгартигимода, соответствуют данным фармакокинетики у здоровых добровольцев, которым вводили 10 или 25 мг/кг (Ulrichts P. с соавт., *J Clin Invest*, 2018, 128(10): с. 4372-4386), и с данными фармакокинетики других исследований с дозой 10 мг/кг (Howard J.F., Jr., с соавт., *Neurology*, 2019, 92(23): с. e2661-e2673; Newland A.C., с соавт., *Am J Hematol*, 2020, 95(2): с. 178-187).
- 20 Явного отклонения от пропорциональности не наблюдается. Незначительное накопление эфгартигимода было очевидным после дозирования раз в неделю или раз в две недели, о чем свидетельствуют постоянные C_{max} и C_{trough} . После первой еженедельной инфузии 10 или 25 мг/кг средняя C_{max} , наблюдаемая в

конец инфузии, составляла 178 мкг/мл и 586 мкг/мл, а медиана Strough, наблюдаемая в конце интервала дозирования, составляла 9,34 мкг/мл и 26,0 мкг/мл соответственно.

Пример 11. Начало действия, глубина ответа и условия применения для достижения полной клинической ремиссии.

Данные, представленные в этом примере, взяты из второго промежуточного анализа исследования ARGX-113-1701.

Клиническую эффективность при пемфигусе можно интерпретировать по улучшению показателя PDAI, достижению определенных клинических результатов, дозе преднизона, необходимой для достижения или поддержания клинического улучшения, и по предотвращению рецидива.

Быстрое улучшение показателей активности PDAI и достижение раннего контроля над заболеванием (DC) (т. е. в течение 4 недель) указывают на быстрое начало лечебного действия эфгартигимода. Принимая во внимание, что в целом 90% (28 из 31) пациентов в группах лечения достигли DC и 77% (24 из 41) пациентов в группах лечения достигли DC в течение 4 недель, было также отмечено, что для большинства пациентов (N =16) DC был достигнут только после 1 или 2 приемов препарата, т. е. наблюдался до или во время третьего визита. Среднее время до достижения DC составило 15 суток для пациентов, которых лечили только эфгартигимодом, или 22 дня для пациентов, получавших эфгартигимод в комбинации с пероральным преднизоном.

Общая сводка клинических исходов, наблюдаемых в каждой группе, представлена в табл. 10. Клинические исходы, которые оценивают в группах 1–3, учитывают DC и рецидивы. Впервые наблюдаемые в группе 3, пациенты также достигли полного заживления всех поражений. Полное заживление всех поражений определяют как CR и оно соответствует 0 баллов активности по шкале PDAI. Поскольку в группах 1-3, в соответствии с протоколом, CR не является клиническим исходом, зарегистрированным исследователями, о случаях CR в группе 3 сообщают на основе зарегистрированной оценки активности PDAI. Для группы 4 оценки EoC и CR добавлены в качестве клинических исходов.

Таблица 10. Резюме клинических результатов в группах 1–4

Результат	Группа 1 (N = 4)	Группа 2 (N = 5)	Группа 3 (N = 7)	Группа 4 (N = 15) ^a
DC	4 (100%)	3 (60%)	7 (100%)	14 (93%)
ЕоС	NA	NA	NA	11 (73%)
CR ^б	NA	NA	5 (71%)	7 (47%)

CR = полная клиническая ремиссия; DC = контроль над заболеванием; ЕоС = завершение консолидации; N = число пациентов; NA= неприменимо.

5 ^a Девять пациентов с продолжающимся лечением на момент промежуточного анализа.

^б CR рассчитана для группы 3, оценка исследователем для группы 4.

 Поскольку было обнаружено, что доза преднизона во время CR является фактором, способствующим достижению CR, скорость достижения CR была проанализирована у пациентов, получавших лечение эфгартигимодом по меньшей мере раз в две недели в сочетании с промежуточной пероральной дозой преднизона (т.е. между 0,25 и 0,50 мг/кг/сутки). Всего с этим режимом дозирования лечили 10 пациентов, из которых 70% (7 из 10 пациентов) достигли полной клинической ремиссии (CR): 3 пациента в группах 3 и 4 пациента в группе 4. Следует отметить, что 6 из 7 пациентов, достигших CR при лечении комбинацией по меньшей мере раз в две недели дозирования эфгартигимода и перорального эквивалента преднизона в дозе от 0,25 до 0,50 мг/кг/сутки, получали стабильную неснижаемую дозу преднизона до достижения полной клинической ремиссии (CR).

20 Три пациента в группе 3, получавшие эфгартигимод и преднизон по крайней мере раз в две недели в дозах 0,25–0,50 мг/кг/сутки, достигли полной клинической ремиссии (CR). Остальных 4 пациентов лечили без преднизона на этапе лечения эфгартигимодом (N=1), с преднизонам 0,06–0,14 мг/кг/сутки (N=2), или преднизон постепенно снижали, пока пациент получал еженедельное лечение эфгартигимодом (N=1; снижение преднизона с 0,54 мг/кг/сутки до 0,13 мг/кг/сутки в 4 шага за 30 суток; улучшение активности по шкале PDAI).

25 В группе 4 при более длительном лечении и более стандартизированном применении преднизона 93% (14 из 15 пациентов) достигли контроля над заболеванием (DC), 73% (11 из 15 пациентов) достигли ЭоС и 47% (7 из 15) достигли CR на момент промежуточного анализа. В дополнение к 4 пациентам,

30

достигшим полной клинической ремиссии (CR) при применении эфгартигимода и преднизона в дозе 0,25–0,50 мг/кг/сутки по крайней мере раз в две недели, 3 пациента достигли CR при несколько более низких дозах преднизона от 0,19 до 0,24 мг/кг/сутки.

5 CR при минимальной терапии определяют как отсутствие новых или установившихся поражений, пока пациент получал минимальную терапию. Минимальная терапия определяется как преднизон (или его эквивалент) в дозе 10 мг/сут или менее и/или минимальная адъювантная терапия в течение не менее 2 месяцев. CR при минимальной терапии оценивают как следующий параметр

10 исхода заболевания после достижения DC, EoC и CR при любой дозе преднизона. По этой причине ежедневные дозы преднизона и длительность применения были проанализированы для пациентов, достигших CR. На момент проведения второго промежуточного анализа у 3 пациентов была достигнута CR при минимальной терапии (один пациент в группе 3 и два пациента в группе 4).

15 Кроме того, другие пациенты имели устойчивую CR при дозе преднизона выше 10 мг/сутки или в течение менее 8 недель, достигли EoC без достижения CR, и преднизон постепенно снизили до 10 мг/сутки или ниже, или достигли EoC при преднизон доза выше 10 мг/сутки. Немногочисленные пациенты достигли только DC, имели недостаточное клиническое улучшение или досрочно прекратили

20 участие в исследовании.

Пример 12. Обсуждение и суммирование результатов второй фазы клинического исследования

Во время фазы индукции эфгартигимодом наблюдалось резкое снижение общего сывороточного IgG, подклассов IgG и анти-Dsg-1/-3 аутоантител

25 примерно на 70% после курса еженедельного лечения продолжительностью 2-3 недели. Напротив, истощающие В-клетки антитело ритуксимаб демонстрирует медленное и прогрессирующее снижение титра аутоантител в течение нескольких месяцев, что иллюстрирует критические различия в сущности разных способов лечения. Блокада FcRn с помощью антагониста FcRn,

30 например, эфгартигимода, вызывает немедленное разрушение аутоантител, ответственных за отслоение и разрушение кератиноцитов, в то время как удаление В-клеток, продуцирующих аутоантитела, с помощью агента, истощающего В-клетки, например, ритуксимаба, не оказывает немедленного

воздействия на циркулирующие аутоантитела, типичный период полувыведения которых составляет около 3 недель.

Целесообразность применения IVIg для насыщения FcRn и, таким образом, элиминации патогенных антител была обоснована в нескольких исследованиях.

5 Grando S.A. с соавт., *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106385; Amagai M. с соавт., *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(4): 595-603. Более того, поскольку FcRn-дефицитные мыши устойчивы к экспериментальному пемфигусу (Li, N. с соавт., *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3440-3450), а экспрессия FcRn в кератиноцитах была задокументирована (Cauza K. с соавт., *J Invest Dermatol*, 2005, 124(1): 132-139),

10 вполне вероятно, что защита от патогенных аутоантител посредством ингибирования FcRn опосредуется не только индукцией разрушения аутоантител, но также и прямой блокадой FcRn в кератиноцитах. Таким образом, в целом, поскольку активность заболевания напрямую связана с наличием патогенных антител с множественным патогенным действием, стратегии, точно

15 направленные на эффективное истощение патогенных антител, могут оказать глубокое влияние на реакцию пациентов на терапию. В соответствии с этим, во всех когортах исследования контроль над заболеванием (DC) достигался в течение 1-4 недель у подавляющего большинства пациентов как с сопутствующей терапией преднизолом, так и без нее. Аналогичным образом DC

20 наблюдали у пациентов с PV и PF, впервые выявленными и рецидивирующими, при легкой и средней степени тяжести пемфигуса.

Адаптивный характер исследования привел к четкому наблюдению, что снижение уровня IgG в сыворотке хорошо сохраняется на протяжении поддерживающей фазы с введением эфгартигимода раз в две недели, тогда как

25 введение раз в четыре недели было недостаточным для подавления патогенных аутоантител и приводило к восстановлению уровней IgG в сыворотке через 4-8 недель. В группах с длительным лечением эфгартигимодом (группа 3: 11 недель; группа 4: 34 недели) CR можно было достичь в течение нескольких недель (медиана: 6 недель, диапазон: от 2 до 41 недели), что дает обнадеживающие и

30 подтверждающие данные для проверки частоты CR и времени до CR в большей группе пациентов с пемфигусом на третьей фазе исследования.

Следует отметить, что CR достигалась оптимально при сочетании с преднизолом в дозах от 0,06 до 0,48 мг/кг/сутки (медиана: 0,28 мг/кг/сутки), что

указывает на аддитивный эффект преднизона по отношению к эфгартигимоду. Известно, что кортикостероиды регулируют экспрессию генов и широко подавляют многие гены воспаления, влияющие на движение лейкоцитов, функцию лейкоцитов и гуморальные факторы, а также на передачу сигналов цитокинов. Более того, помимо хорошо описанного иммунодепрессивного действия было показано, что преднизон также повышает экспрессию генов, кодирующих молекулы адгезии кератиноцитов, таких как E-кадгерин и десмоглеины. Nguyen V.T. с соавт., *J Biol Chem*, 2004, 279(3): 2135-2146. В целом аддитивные эффекты преднизона у больных пемфигусом, получающих эфгартигимод, могут быть разнообразными.

В то время как снижение уровня анти-Dsg-1 и анти-Dsg-3 аутоантител обычно происходит вслед за снижением общего уровня IgG, было обнаружено, что уровни антител к Dsg-3 в меньшей степени коррелируют с уровнями IgG в сыворотке у некоторых пациентов, не приводя к увеличению PDAI. Это согласуется с предыдущими сообщениями, указывающими на то, что уровни циркулирующих анти-Dsg-3 антител не обязательно коррелируют с активностью заболевания. Colliou N. с соавт., *Sci Transl Med*, 2013, 5(175): 175ra30. Прекращение лечения приводит к постепенному возвращению к нормальным уровням IgG в течение 4–6 недель, хотя у многих пациентов сохранялась ремиссия заболевания или болезнь низкой степени тяжести. Интересно, что у нескольких пациентов уровни аутоантител оставались подавленными в течение периода наблюдения без лечения, в то время как общий IgG резко вырос, как и ожидалось.

В настоящем исследовании второй фазы рецидивы возникали у 36% пациентов; в основном они состояли из ранних рецидивов, т.е. возникающих до CR, и наблюдались при увеличенных интервалах введения в две и более недели. Поздние рецидивы, т.е. возникающие после CR, возникали при приеме препарата раз в две недели или при отсутствии лечения. Напротив, рецидивов не возникало, когда пациенты получали еженедельную дозу эфгартигимода, что позволяет предположить, что еженедельное введение эфгартигимода после достижения CR может способствовать предотвращению рецидивов.

Пример 13. Обоснование третьей фазы испытаний при подкожном введением

Поскольку пемфигус является хроническим заболеванием, современные методы терапии требуют постоянного применения. В исследованиях третьей фазы, описанных ниже, эфгартигимод вводят вместе с гHuPH20 подкожно (п/к) в фиксированной дозе в новом высококонцентрированном составе, который более удобен для пациентов.

Для того чтобы обеспечить удобное подкожное введение с эфгартигимодом для достижения целевого воздействия и фармакодинамического (PD) эффекта, эфгартигимод вводят в составе совместно с гHuPH20. Это соединение используют в совместных препаратах с одобренными терапевтическими антителами для облегчения подкожной инъекции в объеме более 2 мл. Применение гHuPH20 в сочетании с другими терапевтическими белками обычно увеличивает скорость абсорбции этих белков, хотя ожидается, что в разной степени повышенная под действием гHuPH20 скорость абсорбции эфгартигимода увеличит общее воздействие эфгартигимода после п/к введения, что позволяет вводить п/к дозу в условиях приемлемых объема и продолжительности введения для достижения максимально возможного PD эффекта.

Доза 1000 мг эфгартигимода для подкожного введения сравнима с 10 мг/кг эфгартигимода, вводимого в виде внутривенной инфузии, по воздействию на уровни IgG. Доза для внутривенного введения 10 мг/кг: 1) приводит к временной клинической эффективности в исследовании второй фазы у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТР) и пролонгированному клиническому эффекту в исследовании второй фазы у пациентов с генерализованной миастенией (gMG) после инфузий раз в 4 недели; 2) приводит к эффекту близкому к насыщенной PD: не ожидается, что дозирование выше или чаще, чем раз в неделю, приведет к улучшению эффекта PD (т. е. к дополнительному снижению аутоантител) и/или клиническому эффекту и может быть связана с менее оптимальным соотношением риск/польза. Ожидается, что более низкая доза приведет к более слабому эффекту PD и, таким образом, может привести к менее постоянному и/или неполному клиническому ответу, что нежелательно, учитывая серьезные и хронические проявления пемфигуса; и 3) проявляет

благоприятный профиль безопасности во второй фазе исследования у пациентов с gMG и пациентов с ИТР.

Пример 14. Схема третьей фазы клинического исследования при подкожном введении – ARGX-113-1904

5 ARGX-113-1904 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности, безопасности и переносимости эфгартигимода PH20 SC у взрослых пациентов с пемфигусом (вульгарным или листовидным). Исследованию дано обозначение в виде акронима ADDRESS.

10 Эфгартигимод PH20 SC вводят в 1-й и 8-й день в дозе 2000 мг с последующим еженедельным введением по 1000 мг до полной ремиссии на минимальной терапии (CR на минимальной терапии). Пациентам также вводят плацебо по той же схеме.

15 Настоящее исследование призвано продемонстрировать, что эфгартигимод PH20 SC с дополнительной терапией низкими дозами перорального преднизона является возможным методом лечения PV и PF, причем введение приведет к ранней ремиссии заболевания при минимальной дозе преднизона. Эффективность, безопасность, показатели результата для пациента, переносимость, иммуногенность, PK и PD эфгартигимода PH20 SC оценивают у
20 пациентов с PV или PF.

Общая схема

25 Данное ожидаемое, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование предназначено для изучения эффективности, безопасности, показателей исхода для пациентов, переносимости, иммуногенности, PK и PD эфгартигимода PH20 SC у взрослых
30 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с PV или PF. См. фиг. 13, на которой показана схема экспериментального исследования. Зарегистрированными являются пациенты, у которых заболевание либо впервые диагностировано, либо наблюдается обострение:

- Состояние от умеренного до тяжелого (оценка активности PDAI ≥ 15), впервые диагностированные и не получавшие лечения.
- Состояние от умеренного до тяжелого (оценка активности PDAI ≥ 15), диагноз поставлен впервые при получении первого курса перорального

преднизона (или его эквивалента). Согласно клиническому заключению, у пациента не наблюдалось значительного улучшения признаков PV или PF в течение как минимум 2 недель до исходного уровня, и считается, что он может начать лечение преднизоном в дозе 0,5 мг/кг ежедневно на исходном уровне.

5 ● Состояние от умеренного до тяжелого (оценка активности PDAI ≥ 15), состояние обострения и отсутствие терапии преднизоном \pm обычные иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил). Обычные иммунодепрессанты отменяют до исходного уровня.

10 ● От умеренной до тяжелой (оценка активности PDAI ≥ 15), обострение при приеме постепенно уменьшающейся дозы перорального преднизона (или его эквивалента), при условии, что преднизон (или его эквивалент) вводят в стабильной дозе \pm обычный иммунодепрессант (например, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил), и пациенты могут начать
15 лечение преднизоном в дозе 0,5 мг/кг раз в сутки на исходном уровне. Обычные иммунодепрессанты отменяют до исходного уровня.

Исследование включает период скрининга до 3 недель, период лечения до 30 недель и 8-недельный период наблюдения за пациентами, которые не участвуют в открытом расширенном (OLE – open-label extension) исследовании
20 ARGX-113-1905 (пример 15).

После подтверждения соответствия пациентов рандомизируют в соотношении 2:1 для получения эфгартигимода PH20 SC или плацебо следующим образом:

25 ● Эфгартигимод PH20 SC вводят в 1 и 8 сутки в дозе 2000 мг, затем еженедельно вводят 1000 мг до достижения CR при минимальной терапии. Эфгартигимод PH20 SC вводят на месте при визитах пациентов до достижения полной клинической ремиссии (CR), минимум с 6 еженедельными визитами на месте после исходного уровня. После достижения CR, эфгартигимод PH20 SC вводят при визитах на месте или дома медперсоналом до CR при минимальной
30 терапии.

● Плацебо (разбавитель с 2000 ЕД/мл гHuPH20) для подкожного введения вводят в том же режиме.

Полная клиническая ремиссия (CR) определяется как отсутствие новых поражений и полное заживление существующих поражений (за исключением пост-воспалительной гиперпигментации или эритемы в результате рассасывания поражений). CR на минимальной терапии определяется как отсутствие новых поражений и полное заживление уже существующих поражений, в то время как пациент получает минимальную терапию преднизолоном ≤ 10 мг/сутки в течение не менее 8 недель. Рандомизация осуществляется по статусу заболевания (обострение и впервые выявленное), тяжести заболевания (показатель активности PDAI < 30 и показатель активности PDAI ≥ 30) и массе тела ($\leq 77,5$ кг и $> 77,5$ кг) на исходном уровне. Пациенты с тяжелой PV или PF (оценка активности PDAI ≥ 45) составляют максимум 30% от общей исследуемой популяции.

Сопутствующая терапия пемфигуса

Все пациенты, независимо от назначенного лечения, одновременно получают пероральный преднизон (или его аналог, например преднизолон) в начальной дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки. За исключением перорального преднизона (или его эквивалента), никакие другие системные терапии (например, иммунодепрессанты, IVIg, дапсон, иммуноадсорбция, биопрепараты против CD20) во время исследования запрещены.

Пациенты посещают клинику еженедельно, до достижения CR и в течение как минимум еще 6 недель, для получения эфгартигимода RN20 SC, а также для оценки активности заболевания и исхода заболевания. После CR эфгартигимод RN20 подкожно вводится на выезде или на дому медсестрой до достижения CR на минимальной терапии. При любом посещении после исходного уровня до достижения контроля над заболеванием (DC) доза преднизона корректируется путем увеличения дозы на 1 или 2 шага в соответствии с клинической оценкой в случае прогрессирования заболевания или недостаточного клинического изменения. Прогрессирование заболевания и недостаточные клинические изменения оценивают следующим образом:

● Прогрессирование заболевания: увеличение активности по шкале PDAI не менее чем на 5 баллов по сравнению с исходным баллом, наблюдаемое при любом визите относительно исходного уровня до достижения контроля над заболеванием DC.

● Недостаточное клиническое изменение: отсутствие DC через 3-4 недели лечения пациента при начальной исходной дозе преднизона (или его эквивалента) или через 3-4 недели любой новой увеличенной дозой преднизона.

Правила повышения дозы преднизона, основанные на начальной дозе, следующие:

● Ступенчатое повышение суточной преднизонной дозы происходит в 1 или 2 шага в соответствии с клинической оценкой, с рекомендацией 1 шага при умеренном прогрессировании и 2 шага при тяжелом прогрессировании.

● Коррекция путем увеличения дозы на 1 шаг в случае недостаточного клинического изменения.

● Возможна дальнейшая эскалация по сравнению с предыдущим этапом на 1 или 2 шага (например, с 0,75 мг/кг до 1 или 1,25 мг/кг один раз в день или с 1 мг/кг до 1,25 или 1,5 мг/кг один раз в день), в соответствии с клинической оценкой и с той же рекомендацией, которая приведена выше.

● Максимальная эскалация до 1,5 мг/кг ежедневно в течение 3 недель.

Если в течение как минимум 3 недель перорального введения преднизона в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки DC не достигается, тогда лечение пациента считается неудачным.

Для пациентов, достигших DC при суточной дозе преднизона 0,5 мг/кг, преднизон поддерживают на уровне 0,5 мг/кг 1 раз в сутки до достижения полного клинического ответа (CR) и в течение 2 недель после этого. Для пациентов, достигших DC при увеличении дозы преднизона (т.е. > 0,5 мг/кг 1 раз в сутки), доза преднизона сохраняется до 2 недель после достижения DC, затем осуществляется постепенное снижение дозы в соответствии со следующей пошаговой процедурой: снижение дозы на 0,25 мг/кг ежедневно каждые 2 недели, пока не будет достигнута начальная доза (т.е. 0,5 мг/кг ежедневно). Затем начальную дозу (0,5 мг/кг 1 раз в день) сохраняют до тех пор, пока не будет достигнут устойчивый полный ответ в течение 2 недель, или можно начать постепенное снижение дозы в случае стойкого окончания консолидации (ЕоС, определяемый временем, когда не развились новые очаги поражения в течение как минимум 2 недель и примерно 80% поражений зажили) в течение как минимум 4 недель. После этого проводится дальнейшее снижение дозы до тех пор, пока сохраняется CR или ЕоС. Каждая новая постепенно уменьшающаяся

доза преднизона до 20 мг/сутки сохраняется в течение 2 недель. Затем дозу преднизона дополнительно снижают на 2,5 мг/сутки в неделю. При достижении 10 мг/сутки этот уровень дозы сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута CR при минимальной терапии. Затем преднизон может быть дополнительно
5 постепенно уменьшен по клинической оценке исследователя.

В случае обострения в период между DC и CR при минимальной терапии дозу преднизона увеличивают. Обострение определяется появлением 3 или более новых поражений в течение 4-недельного периода, которые не заживают спонтанно в течение 1 недели, или расширением существующих поражений у
10 пациента, достигшего DC. Если обострение возникло после CR и эфгартигимод PH20 SC был введен медсестрой дома, пациент возобновляет еженедельные визиты в учреждение, пока снова не будет достигнута полная клиническая ремиссия (CR). Считают, что пациенты, не контролируемые дозой, которая на 2
15 уровня дозирования выше дозы, при которой наблюдается обострение в период между DC и CR при минимальной терапии, и которая составляет не менее 0,3 мг/кг/сутки, получили неэффективное лечение. При визите, когда наблюдается по крайней мере 1 новое поражение или выявленные поражения остаются обширными, но ситуация не определяется как обострение, доза преднизона сохраняется или может быть увеличена в соответствии с клинической оценкой.
20 Если поражение исчезает, постепенно снижают дозу преднизона.

Пациентам, у которых наблюдается неэффективность лечения или обострение после достижения полной ремиссии (CR) при минимальной терапии, разрешается перейти в исследование OLE ARGX-113-1905 (пример 13) ранее 30-й недели. Пациенты, которые не переходят в исследование ARGX-113-1905,
25 завершат 8-недельный период наблюдения без лечения. Пациенты, испытывающие серьезные побочные явления (SAE), связанные с преднизоном, также могут получить пользу от раннего перехода на открытое дополнительное исследование (OLE), согласно клиническому заключению.

Число участников:

30 В общей сложности 150 пациентов с диагнозом PV или PF, рандомизированные следующим образом:

- Всего 126 пациентов с PV рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эфгартигимода PH20 SC или плацебо, соответственно.

• До 24 пациентов с PF могут быть рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эфгартигимода RH20 SC или плацебо, соответственно.

Группы вмешательства и продолжительность:

5 Максимально возможная общая продолжительность исследования для каждого пациента составляет до 41 недели:

- Период проверки: до 3 недель
- Период лечения: 30 недель от исходного уровня
- Период наблюдения: 8 недель после последней дозы эфгартигимода RH20 SC для пациентов, не включенных в исследование OLE.

10 Исследование представляет собой ожидаемой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности, переносимости, иммуногенности, PK и PD эфгартигимода RH20 SC у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с пемфигусом вульгарным (PV) или пемфигусом листовидным (PF) в умеренной
15 или тяжелой стадии. Данное исследование показывает, что эфгартигимод RH20 SC с дополнительной терапией низкими дозами перорального преднизона является высокоэффективным лечебным средством при PV и PF, применение которого приводит к ранней ремиссии заболевания при минимальной дозе преднизона.

20 Постепенное снижение дозы преднизона

Через две недели после достижения DC после повышения дозы преднизона выше 0,5 мг/кг 1 раз в сутки начинается снижение дозы преднизона.

Постепенное снижение дозы преднизона представляет действия, предпринимаемые всеми практикующими врачами, чтобы свести к минимуму
25 побочные эффекты кортикостероидов и предотвратить обострение заболевания. В этом испытании:

- Двухнедельные интервалы между постепенным снижением дозы определяют с шагом 25% от 1,5 мг до 0,5 мг/кг в сутки (например, с 1,5 до 1,25 мг/кг в сутки, затем 1 мг/кг и 0,75 мг/кг в сутки). Дозировка преднизона, при
30 которой достигается CR (которая не может быть ниже начальной дозы 0,5 мг/кг в сутки), сохраняется в течение 2 недель после CR для наблюдения за устойчивостью CR, либо может быть начато или продолжено снижение дозы преднизона в случае устойчивого завершения консолидации (EoC), определяется

временем, в течение которого новые поражения не развились в течение как минимум 2 недель и примерно 80% поражений зажили) в течение как минимум 4 недель.

5 ● Когда достигают полной клинической ремиссии (CR) при ежедневном приеме преднизона не ниже 0,5 мг/кг в течение 2 недель или при устойчивом ЕоС, можно начинать постепенное понижение дозы. Каждая новая постепенно понижаемая доза преднизона до 20 мг/сутки сохраняется в течение 2 недель. Затем дозу преднизона дополнительно снижают на 2,5 мг/сутки в неделю. При достижении дозы 10 мг/сутки этот уровень дозы сохраняют до тех пор, пока не
10 будет достигнута CR при минимальной терапии.

● При достижении CR на минимальной терапии дозу преднизона можно дополнительно понижать с учетом клинической оценки с рекомендацией снижения дозы преднизона на 2,5 мг/сутки каждые 4 недели.

15 При появлении скоротечных поражений постепенное понижение дозы преднизона временно откладывают или доза преднизона может быть увеличена в соответствии с клинической оценкой. Увеличение дозы проводят при возникновении обострения. В целом, исследование направлено на то, чтобы максимально приблизиться к реальной клинической практике в отношении политики режима преднизона, в то же время позволяя изучить потенциал
20 щадящих доз преднизона в сочетании с эфгартигимодом PH20 SC при подкожном введении.

Доля пациентов, достигших полной клинической ремиссии (CR) при минимальной терапии в течение 30 недель в качестве первичной конечной точки и при продолжительности лечения 30 недель:

25 Продолжительность испытания 30 недель была выбрана на основании результатов 2й фазы исследования ARGX-113-1701 у пациентов с пемфигусом, чтобы охватить наблюдение первичной конечной точки CR при минимальной терапии у большинства пациентов, принадлежащих к активной группе. Момент времени, в который ожидают достижение CR при минимальной терапии для
30 большинства пациентов, варьирует от 24 до 30 недель у пациентов, получающих активное лечение, и зависит от массы тела пациентов. Принимая во внимание эти различия между пациентами, все пациенты, достигшие CR при минимальной

терапии в течение 30 недель исследования, считаются отвечающими на лечение в первичной конечной точке.

Индивидуальный режим эфгартигимода PH20 SC и переход на устойчивое завершение консолидации (ЕоС):

5 Исследование включает скрининговый период продолжительностью до 3 недель, период лечения до полной клинической ремиссии (CR) при минимальной терапии продолжительностью 30 недель и 8-недельный период наблюдения за
10 пациентами, не включенными в исследование OLE ARGX-113-1905 (пример 13). Предлагают индивидуальный режим эфгартигимода PH20 SC при подкожном введении из-за его быстрого эффекта и вариабельности степени проявления
заболевания у разных пациентов. Пациентам вводят эфгартигимод PH20 SC подкожно с сопутствующим режимом низких доз преднизона до достижения
15 полной ремиссии при минимальной терапии. Затем прекращают введение эфгартигимода PH20 SC, а сопутствующую терапию преднизона продолжают с возможностью дальнейшего постепенного понижения дозы для достижения CR после прекращения терапии.

Критерии включения

Участники имеют право быть включенными в исследование, только если учтены все следующие критерии:

20 ● Способность понимать требования исследования, давать письменное согласие с учетом информирования (включая согласие на применение и раскрытие медицинской информации, связанной с исследованием), готовность и способность соблюдать процедуры протокола исследования (включая обязательные визиты в ходе исследования).

25 ● Пациент – мужчина или женщина в возрасте от 18 до 80 лет на момент подписания формы информированного согласия (informed consent form – ICF).

● Пациент имеет клинический диагноз PV (слизистой, кожной, слизисто-кожной формы) или PF, который был подтвержден гистологическим исследованием кожи, положительной прямой иммунофлуоресценцией (IF) и
30 положительной непрямой IF и/или методом ELISA.

● Пациент соответствует 1 из следующих профилей:

Впервые диагностированное заболевание с показателем активности PDAI ≥ 15 на исходном уровне и ранее пациент не получал лечения.

Впервые диагностированное заболевание с показателем активности PDAI ≥ 15 при получении первого курса перорального преднизона (или его эквивалента). Согласно клиническому заключению, у пациента не наблюдалось значительного улучшения признаков PV или PF в течение по крайней мере 2 недель до исходного уровня, и он считается пригодным для начала лечения преднизонам в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки на исходном уровне.

Вспышка обострения с показателем активности PDAI ≥ 15 , максимум 4 года с момента постановки диагноза и отсутствие терапии преднизонам \pm обычные иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил). Обычные иммунодепрессанты отменяют до исходного уровня.

Вспышка обострения с показателем активности PDAI ≥ 15 , максимум 4 года с момента постановки диагноза, и прием постепенно понижающейся дозы перорального преднизона (или его эквивалента), при условии, что преднизон назначался в стабильной дозе \pm обычный иммунодепрессант (например, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил) в течение по крайней мере 2 недель, и пациенты могут начать лечение преднизонам в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки на исходном уровне. Обычные иммунодепрессанты отменяют до исходного уровня.

20 Критерии исключения

Участники исключаются из испытания на основании любого из следующих критериев:

- У пациента подтвержден диагноз паранеопластического пемфигуса, лекарственного пемфигуса, вегетарианского пемфигуса, красного пемфигуса или любого другого аутоиммунного пузырчатого заболевания, не связанного с PV или PF.

- Пациенты с легкой степенью тяжести заболевания, определяемой показателем активности PDAI < 15 на исходном уровне.

- Пациенты, которые показывают значительное улучшение PV или PF в период от скрининга до исходного уровня в соответствии с клинической оценкой (например, пациент достиг контроля над заболеванием (DC) или существенное снижение показателя активности PDAI в течение периода скрининга).

● Пациенту назначали терапию, отличную от перорального преднизона или обычных иммунодепрессантов (например, азатиоприна, циклофосфамида, метотрексата, микофенолата мофетила) в течение 2 месяцев до исходного визита, и это может повлиять на клиническую активность заболевания.

5 Например, исключаемыми препаратами являются внутривенный метилпреднизолон, дапсон, сульфасалазин, тетрациклины, никотинамид, плазмаферез/замена плазмы, иммуноадсорбция и IVIg.

● Применение любого моноклонального антитела (включая ритуксимаб или другой биопрепарат против CD20) в течение 6 месяцев до исходного визита.

10 ● Известная гиперчувствительность к любому из компонентов проводимого лечения.

● Известно, что у пациента противопоказание к пероральному приему преднизона.

15 ● У пациента в анамнезе рефрактерное заболевание, определяемое отсутствием ответа на терапию первой и второй линии.

Проведение экспериментальных вмешательств

Перечень экспериментальных вмешательств представлен в табл. 11.

20 Фиксированные дозы эфгартигимода RH20 SC вводят в участки тела, на которых отсутствуют какие-либо кожные пузырьчатые поражения, при этом в качестве предпочтительного места используют живот. Если поражены области живота, могут быть выбраны дополнительные места (бедра и руки). Раствор плацебо для инъекций содержит те же эксципиенты, что и раствор эфгартигимод RH20 SC для инъекций, но без эфгартигимода. Флаконы с закрытыми этикетками используют для сохранения исследования вслепую. Кроме того, пациенты 25 получают пероральный преднизон (или его эквивалент, такой как преднизолон) в качестве сопутствующей терапии.

Таблица 11. Экспериментальные вмешательства – ARGX-113-1904

Вмешательство	Эфгартигимод RH20 подкожно	Плацебо	Преднизон (или его эквивалент)
Тип	Биологический	Другое: плацебо	Non-IMP
Состав дозы	Эфгартигимод 165 мг/мл + 2000 ЕД/мл гHuRH20 раствор для подкожного введения в	Разбавитель + гHuRH20 для подкожного введения	Преднизон/ преднизолон Таблетки для перорального введения

Вмешательство	Эфгартигимод PH20 подкожно	Плацебо	Преднизон (или его эквивалент)
Тип	Биологический	Другое: плацебо	Non-IMP
	фиксированной дозе 1000 мг на инъекцию		
Единичная доза	165 мг/мл	Плацебо	Преднизон 5 мг, 10 мг, 20 мг, 50 мг Преднизолон 5 мг
Уровень дозирования	2 × 1000 мг вводят в разные места в 1-й и 8-й день с последующим еженедельным введением по 1000 мг до достижения полной ремиссии (CR) в ответ на минимальную терапию	2 × подкожных введения в разные места в 1-й и 8-й день с последующим еженедельным однократным введением до достижения полной ремиссии (CR) в ответ на минимальную терапию	Обратиться к сопутствующей терапии пемфигуса
Способ введения	Абдоминальная подкожная инъекция (инъекции); предпочтительные места ^a	Абдоминальная подкожная инъекция (инъекции); предпочтительные места	Пероральное введение
Снабжение	Предоставлено спонсором к месту испытания	Предоставлено спонсором к месту испытания	Предоставлено спонсором к месту испытания или получено на месте
Упаковка и маркировка	IMP поставляется в стеклянных флаконах. Каждый стеклянный флакон имеет этикетку в соответствии с требованием конкретной страны	IMP поставляется в стеклянных флаконах. Каждый стеклянный флакон маркируется в соответствии с требованиями страны	Non-IMP поставляется в коммерческой упаковке или в виде главного препарата по назначению исследователя

IMP= исследуемый медицинский продукт (investigational medicinal product).

^a IMP вводят в те места тела, на которых отсутствуют какие-либо кожные пузырьчатые поражения, при этом живот предпочтительнее. Если поражены области живота, могут быть выбраны дополнительные места (бедро или руки).

5 Завершение исследования (EoS – End of Study)/досрочное прекращение (ET – Early Termination)

Все пациенты завершают 30-ю неделю/EoS/ET, которая является окончанием исследования для пациентов, включенных в исследование OLE ARGX-113-1905.

10 Последующий период без лечения

Пациенты, достигшие 30-й недели, досрочно прекратившие лечение, или пациенты с неэффективным лечением, которые не переходят на исследование OLE, входят в 8-недельный период наблюдения без лечения.

Оценка эффективности

15 Эффективность эфгартигимода PH20 SC оценивается исследователем при посещении пациентом учреждения по следующим параметрам: PDAI, DC, EoS, CR, CR на минимальной терапии, CR без терапии и обострение. Исследователь записывает суточную дозу преднизона с момента последнего визита и неудачи лечения во время визитов пациента. При посещении на дому исследователь
20 звонит пациенту по крайней мере каждые 2 недели до тех пор, пока не будет достигнута полная клиническая ремиссия (CR) на минимальной терапии, чтобы подтвердить, что пациент все еще находится в состоянии CR.

Клиническую активность пемфигуса оценивают с помощью индекса PDAI.

25 Пример 15. Открытое клиническое исследование третьей фазы с подкожным введением – ARGX-113-1905

ARGX-113-1905 — это открытое длительное расширенное (OLE) исследование с дополнениями, в котором оценивают безопасность, переносимость и эффективность эфгартигимода PH20 SC у взрослых пациентов с диагнозом PV или PF. В исследовании ARGX-113-1905 предусматривают
30 варианты расширенного лечения и повторного лечения эфгартигимодом PH20 SC для пациентов, которые были рандомизированы в группу лечения эфгартигимодом PH20 SC в исследовании ARGX-113-1904 (пример 14), а также предусматривают первые варианты лечения эфгартигимодом PH20 SC и

варианты повторного лечения тех пациентов, которые были рандомизированы в группу лечения плацебо в исследовании ARGX-113-1904. Испытание получило акроним ADDRESS+.

5 При слепом переходе с исследования ARGX-113-1904 на исследование ARGX-113-1905 пациенты могут находиться на разных клинических стадиях. Пациенты могут достичь полной клинической ремиссии (CR) на минимальной терапии, пациенты могут достичь CR без соответствия критерию минимальной терапии, пациенты могут достичь контроля над заболеванием (DC) или EoS (времени, при котором новые поражения не развиваются в течение как минимум 10 2 недель, и приблизительно 80% поражений вылечены) без достижения CR, пациенты могут столкнуться с неудачей лечения или у пациентов может возникнуть обострение после достижения CR на минимальной терапии.

В исследовании ARGX-113-1905 оценивают возможность (дальнейшего) снижения терапевтической дозы преднизона и достижения CR без терапии, 15 возможность достижения полной ремиссии и полной ремиссии на минимальной терапии у пациентов, которые еще не достигли полной ремиссии на минимальной терапии, а также способность лечить обострение; а также оценивают показатели результатов лечения пациентов, а также безопасность, фармакокинетику, фармакокинетику и иммуногенность эфгартигимода PH20 SC 20 в течение всего периода исследования.

Общая схема исследования

Это ожидаемое многоцентровое исследование OLE по эффективности, безопасности, переносимости, иммуногенности, фармакокинетики (PK) и фармакодинамике (PD) эфгартигимода PH20 SC у взрослых пациентов с PV или 25 PF, которые участвовали в предшествующем исследовании ARGX-113-1904. См. схему исследования на фиг. 14.

Пациентам при визите в связи с окончанием исследования (EoS) или с досрочным завершением исследования ARGX-113-1904 предоставляется возможность зарегистрироваться в исследовании ARGX 113-1905 после 30 подтверждения права на участие при сохранении слепого исследования ARGX-113-1904. Для каждого пациента дата первоначального визита в связи с исследованием ARGX 113-1905 совпадает с датой посещения в связи с EoS ARGX-113-1904.

Сопутствующая терапия при лечении пемфигуса

На исходном уровне пациентов лечат в соответствии с их клиническим статусом в конце исследования (EoS) ARGX-113-1904 следующим образом:

● Пациентов с полной клинической ремиссией (CR), получающие минимальную терапию или при прекращении терапии, наблюдают каждые 4 недели посредством визитов на место без лечения эфгартигимодом PH20 SC. У пациентов, достигших CR на минимальной терапии (пероральный преднизон ≤ 10 мг в день в течение 8 недель), снижение дозы преднизона может быть продолжено по решению исследователя до тех пор, пока пациенты не достигнут CR без лечения.

● Пациенты, достигшие CR, но не CR на минимальной терапии (CRmin), получают еженедельно эфгартигимод PH20 подкожно в дозе 1000 мг, продолжая дополнительную терапию пероральным преднизоном до достижения CR на минимальной терапии. Постепенное снижение дозы преднизона может быть продолжено по решению исследователя до тех пор, пока пациенты не достигнут полной клинической ремиссии после прекращения терапии. Пациентов лечат посредством визитов в учреждение или на дому с выездом на место один раз в 4 недели.

● Пациентам, достигшим контроля над заболеванием (DC), но не достигшим полной клинической ремиссии (CR), еженедельно вводят подкожно 1000 мг эфгартигимода PH20 SC с дополнительной терапией пероральным преднизоном до достижения CR, а затем продолжают вводить еженедельно эфгартигимод PH20 SC в дозе 1000 мг до достижения CR на минимальной терапии, что происходит либо в учреждении, либо при визите домой к пациентам один раз в 4 недели.

● Пациенты с определенными состояниями неэффективности лечения, как определено в исследовании ARGX-113-1904 (т. е. отсутствие контроля над заболеванием при пероральном введении преднизона 1,5 мг/кг/сутки в течение как минимум 3 недель, или обострение между достижением контроля над заболеванием и полной клинической ремиссией (CR) на минимальной терапии, т.е. не контролируется на уровне на 2 дозы выше, когда наблюдают обострение и которая составляет не менее 0,3 мг/кг/сутки), или пациенты с обострением после достижения CR на минимальной терапии, могут преждевременно вернуться в

исследование ARGX-113-1905 и подвергаться лечению эфгартигимодом PH20 SC в дозе 2000 мг в 1-й и 8-й день с последующим еженедельным введением 1000 мг с дополнительной терапией пероральным преднизоном до полной клинической ремиссии при минимальной терапии. При отсутствии контроля над заболеванием пациенты получают преднизон в начальной дозе 0,5 мг/кг/сутки. В случае обострения пациенты получают в качестве начальной дозы последнюю дозу из исследования ARGX-113-1904 с рекомендацией минимум 0,3 мг/кг/сутки при обострении легкой степени тяжести (оценка активности PDAI <15) и 0,5 мг/кг/сутки при обострении от умеренной до тяжелой тяжести (оценка активности PDAI ≥15). Дозирование эфгартигимода PH20 SC осуществляется во время визитов пациента в учреждение или на дому.

● Пациенты, у которых развились тяжелые побочные явления (serious adverse event – SAE), связанные с преднизоном, могут быть досрочно включены в исследование ARGX-113-1905 и могут лечиться эфгартигимодом PH20 SC посредством визитов в учреждение или на дому в соответствии с клиническим статусом, как описано выше. Сопутствующий преднизон считают соответствующим клиническим состояниям, описанным выше, в той мере, в какой он совместим с характером и тяжестью SAE, при этом пониженную дозу при отсутствии сопутствующего преднизона рассматривают иначе.

При любом визите после исходного уровня и до достижения контроля над заболеванием дозу преднизона корректируют путем увеличения дозы на 1 или 2 шага в соответствии с клинической оценкой в случае прогрессирования заболевания или недостаточного клинического изменения. Прогрессирование заболевания и недостаточные клинические изменения определяются следующим образом:

● Прогрессирование заболевания: увеличение оценки активности PDAI не менее чем на 5 баллов по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемое при любом визите после исходного уровня и до достижения контроля над заболеванием

● Недостаточное клиническое изменение: отсутствие достижения контроля над заболеванием через 3–4 недели лечения пациента при начальной дозе преднизона или через 3–4 недели любой новой увеличенной дозы преднизона

Правила повышения дозы преднизона, основанной на начальной дозе, следующие:

5 ● Ступенчатое повышение суточной дозы преднизона происходит в 1 или 2 шага в соответствии с клинической оценкой, с рекомендацией 1 шага при умеренном прогрессировании и 2 шагах при тяжелом прогрессировании

● Коррекция путем увеличения дозы на 1 шаг в случае недостаточного клинического изменения

10 ● Возможна дальнейшая эскалация относительно предыдущего шага на 1 или 2 шага (например, с 0,75 мг/кг до 1 или 1,25 мг/кг 1 раз в день или с 1 мг/кг до 1,25 или 1,5 мг/кг 1 раз в день) в соответствии с клинической оценкой и при тех же рекомендациях, что и описанные выше

● Максимальное повышение составляет до 1,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 недель

15 Если контроль над заболеванием не достигается в течение как минимум 3 недель перорального приема пациентом преднизона в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки, то лечение пациента считается неудачным и его исключают из исследования.

20 Для пациентов, достигших контроля над заболеванием (DC) при исходной суточной дозе, доза преднизона сохраняется на уровне начальной ежедневной дозы до достижения полной клинической ремиссии (CR) и в течение следующих 2 недель. Для пациентов, достигших DC при повышении преднизонной дозы, эту дозу сохраняют до 2 недель после достижения DC, а затем постепенно снижают на 25% каждые 2 недели до достижения начальной дозы. Эта начальная доза поддерживается до тех пор, пока не будет достигнута устойчивая CR в течение 25 недель или, в случае окончания консолидации (ЕоС), в течение 4 недель. После этого проводится дальнейшее постепенное снижение дозы до тех пор, пока сохраняется CR или ЕоС. Каждая новая постепенно уменьшающаяся доза преднизона до 20 мг/сутки сохраняется в течение 2 недель. Затем дозу преднизона дополнительно снижают на 2,5 мг/сутки в неделю. При достижении 30 10 мг/сутки этот уровень дозы сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута CR при минимальной терапии. Затем доза преднизона может быть дополнительно снижена для достижения полного клинического ответа после терапии в соответствии с клинической оценкой исследователя.

Число участников:

- Все участники, которые были рандомизированы в исследовании ARGX-113-1904 (т. е. до 150 пациентов с вульгарным пемфигусом (PV) или листовидным пемфигусом (PF)) имеют право на переход в исследование ARGX-113-1905

Группы вмешательства и продолжительность:

До 60 недель для пациентов, которые получают подкожно эфгартигимод PH20 SC до 52 недель и с периодом наблюдения 8 недель после последнего подкожного введения эфгартигимода PH20 SC.

- 10 При посещениях, когда наблюдается по крайней мере 1 новое поражение или установленное поражение остается обширным, не определяя его как обострение (т.е. появление 3 или более новых поражений в течение 4 недель, которые не заживают спонтанно в течение 1 недели, или расширение установленных поражений у пациента, достигшего DC), доза преднизона
- 15 сохраняется или может быть увеличена в соответствии с клинической оценкой. Если поражение исчезает, постепенно снижают дозу преднизона согласно запланированному.

- В случае обострения в период между DC и CR при минимальной терапии дозу преднизона увеличивают до повторного достижения DC. Если обострение
- 20 происходит после CR и введения пациенту IMP на дому, пациент возобновит еженедельные визиты в учреждение до тех пор, не достигнет CR. Пациентов, которые не контролируются дозой, которая на 2 уровня выше дозы, при которой наблюдается обострение, и которая составляет не менее 0,3 мг/кг/сутки, лечат в соответствии с клинической оценкой, т. е. либо получают дальнейшее
- 25 увеличение дозы преднизона, либо отстраняются от исследования. Достижение пациентами с обострением состояния CR при минимальной терапии определяют как неэффективность лечения.

- В случае обострения после достижения CR при минимальной терапии (т.е. при прекращении лечения эфгартигимодом) пациенты немедленно получают/их
- 30 повторно лечат новым циклом эфгартигимода PH20 SC. Первый день нового лечения эфгартигимодом определяет новый исходный уровень для оценки результатов (DC, CR и т.д.) и увеличения преднизона или схемы постепенного снижения дозы.

В новом цикле лечения пациентам назначают эфгартигимод PH20 SC подкожно в еженедельной дозе 2000 мг в течение первых 2 недель, затем еженедельно вводят по 1000 мг до полной клинической ремиссии (CR) при минимальной терапии. Пероральный преднизон вводят в дозе, выбранной в соответствии с клинической оценкой, с рекомендацией 0,3 мг/кг 1 раз в день в случае легкого обострения (оценка активности по PDAI <15) и 0,5 мг/кг 1 раз в день в случае умеренного или тяжелого обострения (оценка активности по PDAI \geq 15). Цель лечения нового цикла лечения состоит в том, чтобы сначала снова достичь контроля над заболеванием (DC), и поэтому этих пациентов лечат соответствующим образом.

Новый цикл лечения эфгартигимодом PH20 SC может быть начат у подошедших по показателям пациентов до 44-й недели. У пациентов, нуждающихся в новом цикле лечения эфгартигимодом PH20 SC между 45-й и 49-й неделями, начало является избирательным и его определяют на основании клинической оценки с учетом согласия пациента. Новый цикл лечения эфгартигимодом не допускается после 49 недель чтобы убедиться, что как минимум 4 недели лечения/цикла лечения эфгартигимодом.

За исключением перорального введения преднизона, никакие другие системные терапии (например, иммунодепрессантами, внутривенными иммуноглобулинами, дапсоном, иммуноадсорбцией, биопрепаратами против CD20) не допускаются во время исследования.

Подкожное введение является более предпочтительным по сравнению с внутривенным введением для пациентов с пемфигусом, учитывая ожидаемую потребность в продолжительном еженедельном введении. Таким образом, эфгартигимод с гHuPH20 вводят подкожно еженедельно до полного выздоровления при минимальной терапии; повторное лечение может быть начато в случае обострения после достижения полного клинического ответа (CR) при минимальной терапии. Для достижения быстрого фармакодинамического эффекта (PD) и клинического ответа в первые 2 недели вводят дозу 2000 мг, а затем еженедельные дозы 1000 мг для поддержания эффекта PD и связанного с ним клинического ответа.

Проведение экспериментальных вмешательств

Перечень экспериментальных вмешательств представлен в табл. 12.

5 Фиксированные дозы эфгартигимода PH20 SC вводят в участки тела, на которых отсутствуют какие-либо кожные пузырьчатые поражения, при этом в качестве предпочтительного места используют живот. Если поражены области живота, могут быть выбраны дополнительные места (бедра и руки).

Таблица 12. Экспериментальные вмешательства – ARGX-113-1905

Введение	Эфгартигимод PH20 SC	Преднизон (или эквивалент)
Тип	Биологический	Non-IMP
Состав дозы	Эфгартигимод 165 мг/мл + раствор 2000 ЕД/мл rHuPH20 для подкожного введения для дозирования в фиксированной дозе 1000 мг на инъекцию	Таблетки преднизона/ преднизолона для перорального введения
Разовая доза	165 мг/мл	Преднизон 5 мг, 10 мг, 20 мг, 50 мг Преднизолон 5 мг
Уровень дозирования	Еженедельно в дозе 1000 мг до CR на минимальной терапии, для пациентов с DC или CR при переходе с ARGX-113-1904. 2 × 1000 мг вводят в разные места в 1-й и 8-й день с последующим еженедельным введением по 1000 мг до достижения CR на минимальной терапии, для пациентов с неэффективностью лечения ARGX-113-1904 или для пациентов с обострением после CR на минимальной терапии	Обратиться к сопутствующей терапии пемфигуса
Способ введения	Абдоминальная подкожная инъекция (инъекции); предпочтительные места ^a	Пероральное введение
Применение	Исследуемый препарат	Non-IMP или сопутствующая терапия
IMP	IMP	Non-IMP
Снабжение	Предоставлено спонсором к месту испытания	Предоставлено спонсором к месту испытания или получено на месте
Упаковка и маркировка	IMP поставляется в стеклянных флаконах. Каждый стеклянный флакон имеет этикетку в соответствии с требованием конкретной страны	Non-IMP поставляется в коммерческой упаковке или в виде главного препарата по назначению исследователя

CR= полная клиническая ремиссия (complete clinical remission); CR при минимальной терапии=полная клиническая ремиссия при минимальной терапии; DC= disease control (достижение контроля над заболеванием); IMP=

5 исследуемый лекарственный препарат (investigational medicinal product)

^a IMP вводят в те места на теле, на которых отсутствуют какие-либо кожные пузырьчатые поражения, при этом живот является предпочтительным местом. Если поражены области живота, могут быть выбраны дополнительные места (бедра или руки).

10 Эффективность эфгартигимода PH20 подкожного введения оценивают исследователем во время визитов пациентов, а также на дому, оценивая в хронологическом порядке следующее: PDAI, DC, EoC, CR, CR при минимальной терапии, CR без терапии и обострение заболевания. Исследователь записывает среднюю суточную дозу преднизона с момента последнего визита и
15 неэффективность лечения во время визитов пациентов. При посещении на дому исследователь звонит пациенту каждые 2 недели до CR при минимальной терапии, чтобы подтвердить, что пациент все еще находится в CR, и определить схему постепенного снижения дозы преднизона.

Кроме того, клиническую активность пемфигуса оценивают с помощью
20 PDAI.

Конечные точки эффективности

- Доля пациентов, достигших полной клинической ремиссии (CR) при минимальной терапии среди пациентов с PV
- Доля пациентов, достигших полной ремиссии при минимальной дозе
25 преднизона у пациентов с PV и PF
- Время до достижения контроля над заболеванием (DC)
- Время до полной клинической ремиссии (CR)
- Время до CR при минимальной терапии
- Время CR без терапии
- 30 ● Время прекращения терапии
- Частота неудачного лечения
- Частота обострений
- Кумулятивная доза преднизона на протяжении исследования

- PDAI при каждом визите

Фармакокинетика

- Концентрации эфгартигимода в сыворотке

Фармакодинамика

- 5
- Уровни общего IgG и подтипов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сыворотке
 - Уровни аутоантител к Dsg-1 и -3 в сыворотке

Иммуногенность

- Антитела против эфгартигимода PH20 SC (как к эфгартигимоду, так и к rHuPH20)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пемфигуса, включающий

(i) выбор субъекта, у которого

5 (а) недавно диагностирован пемфигус,

(б) рецидивирующий пемфигус, или

(в) рефрактерный пемфигус, и

10 (ii) введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антагониста неонатального рецептора Fc человека (FcRn), причем антагонист FcRn состоит из варианта области Fc, где указанный вариант области Fc состоит из двух доменов Fc, которые образуют гомодимер, и где аминокислотная последовательность каждого из доменов Fc выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, тем самым осуществляя лечение пемфигуса у субъекта.

15

2. Способ по п. 1, посредством которого достигается контроль над заболеванием или полная клиническая ремиссия.

20 3. Способ по любому из предшествующих пунктов, с помощью которого достигается полная ремиссия.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль над заболеванием или полная ремиссия достигаются и/или поддерживаются при дозе кортикостероида преднизолона или его эквивалента $\leq 0,5$ мг/кг/сутки.

25

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль над заболеванием или полная ремиссия достигаются при дозе кортикостероида преднизолона или его эквивалента примерно от 0,20 до примерно 0,5 мг/кг/сутки.

30

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль над заболеванием или полная клиническая ремиссия достигаются при дозе кортикостероида преднизолона или его эквивалента ≤ 20 мг/сутки.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль над заболеванием или полная ремиссия достигаются при дозе кортикостероида преднизолона или его эквивалента ≤ 10 мг/сутки.

5

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль над заболеванием или полная ремиссия достигаются без совместного введения кортикостероида.

10 9. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором контроль над заболеванием достигается за 1-24 недели, за 1-20 недель, за 1-15 недель, за 1-13 недель, за 1-12 недель, за 1-10 недель, за 1-6 недель, за 1-4 недели, в течение от 1 недели до 16 дней или от 1 до 2 недель после введения начальной дозы антагониста FcRn.

15 10. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором полная ремиссия достигается за 2-41 неделю, за 2-24 недели, за 2-20 недель, за 2-15 недель, за 2-13 недель, за 2-12 недель, за 2-10 недель или за 2-6 недель после введения начальной дозы антагониста FcRn.

20 11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором достигается улучшение индекса области поражения пемфигусом (PDAI) по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80% или по меньшей мере примерно на 90%.

25

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором достигается абсолютная оценка активности по индексу области поражения пемфигусом (PDAI) равна 6, абсолютная оценка активности PDAI равна 5, абсолютная оценка активности PDAI равна 4, абсолютная оценка активности PDAI равна 3, абсолютная оценка активности PDAI равна 2, абсолютная оценка активности PDAI равна 1 или абсолютная оценка активности PDAI равна 0.

30

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пемфигус представляет собой вульгарный пемфигус (*pemphigus vulgaris* (PV)), листовидный пемфигус (*pemphigus foliaceus* (PF)), или как PV, так и PF.

5 14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта легкая, умеренная или тяжелая форма пемфигуса по шкале индекса области поражения пемфигусом (PDAI).

10 15. Способ по по любому из предшествующих пунктов, в котором антагонист FcRn вводят раз в неделю или раз в две недели до достижения контроля над заболеванием или полной ремиссии.

15 16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе от 10 мг/кг до 30 мг/кг раз в неделю или в две недели.

17. Способ по п. 16, в котором антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг один раз в неделю или в две недели.

20 18. Способ по п. 16, в котором антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг один раз в неделю или в две недели.

25 19. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от 750 до 3000 мг один раз в неделю или в две недели.

20. Способ по п. 19, в котором антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе 1000 мг или 2000 мг один раз в неделю или в две недели.

30 21. Способ по п. 19, в котором антагонист FcRn сначала вводят подкожно в фиксированной дозе примерно 1000 мг два раза за один день.

22. Способ по любому из п.п. 19-21, в котором антагонист FcRn сочетают с гиалуронидазой и вводят подкожно.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение постепенно понижаемой дозы кортикостероида после достижения контроля над заболеванием или полной ремиссии.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором постепенно понижаемая доза кортикостероида начинается с $\leq 0,5$ мг/кг/сутки преднизолонa или его эквивалента.

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором понижаемая доза кортикостероида начинается с 10 мг/сутки преднизолонa или его эквивалента.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором постепенное понижение дозы кортикостероидов начинается примерно в течение 1 месяца, примерно в течение 3 недель, примерно в течение 2 недель или примерно в течение 1 недели после введения начальной дозы антагониста FcRn.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором снижение начальной или последующей постепенно понижаемой дозы может происходить каждый месяц, каждые 3 недели, каждые 2 недели или каждую неделю.

28. Способ по п. 27, в котором снижение начальной или последующей постепенно понижаемой дозы может проводиться каждые 2 недели.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором постепенно понижаемая доза кортикостероидов может уменьшаться примерно на 0,5 мг/кг/сутки преднизонa или его эквивалента, примерно на 0,25 мг/кг/сутки преднизонa или его эквивалента, примерно на 0,1 мг/кг/сутки преднизонa или его эквивалента.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором кортикостероид является системным кортикостероидом.

5 31. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение местного кортикостероида.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антагонист FcRn вводят на фазе индукции и на фазе консолидации, причем

10 (i) во время фазы индукции антагонист FcRn вводят один раз в неделю или в две недели, а кортикостероид вводят в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/сутки преднизолонa или его эквивалента до достижения контроля над заболеванием, и

15 (ii) во время фазы консолидации дозу антагониста FcRn понижают или удлиняют интервал дозирования антагониста FcRn, и/или уменьшают дозу кортикостероида или удлиняют интервал дозирования кортикостероида до дозы конечной фазы консолидации или интервала дозирования, эффективного для предотвращения появления новых поражений.

33. Способ по п. 32, дополнительно включающий фазу поддержания, причем

20 (iii) во время фазы поддержания доза конца фазы консолидации или интервал дозирования антагониста FcRn и/или преднизона или его эквивалента сохраняются до полного исчезновения поражений.

25 34. Способ по п. 32 или п. 33, в котором во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе от 10 мг/кг до 30 мг/кг.

35. Способ по п. 32 или п. 33, в котором во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг.

30 36. Способ по п. 32 или п. 33, в котором во время фазы индукции антагонист FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг.

37. Способ по п. 32 или п. 33, в котором во время фазы индукции антагонист FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от 750 мг до 3000 мг.

5 38. Способ по п. 32 или п. 33, в котором во время фазы индукции антагонист FcRn сначала вводят подкожно в фиксированной дозе примерно 1000 мг дважды в день.

10 39. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта диагноз рефракторный пемфигус.

40. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта с недавно диагностированным вульгарным пемфигусом оценка индекса области поражения пемфигусом (PDAI) ≥ 15 .

15 41. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта диагноз рецидивирующий вульгарный пемфигус.

20 42. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта недавно диагностирован листовидный пемфигус с оценкой индекса области поражения пемфигусом (PDAI) ≥ 15 .

43. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта диагноз рецидивирующий листовидный пемфигус.

25 44. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект устойчив к ретуксимабу.

30 45. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта непереносимость кортикостероидов.

46. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором дополнительно предусматривают введение субъекту агента, истощающего В-клетки.

47. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агентом, истощающим В-клетки, является ритуксимаб.

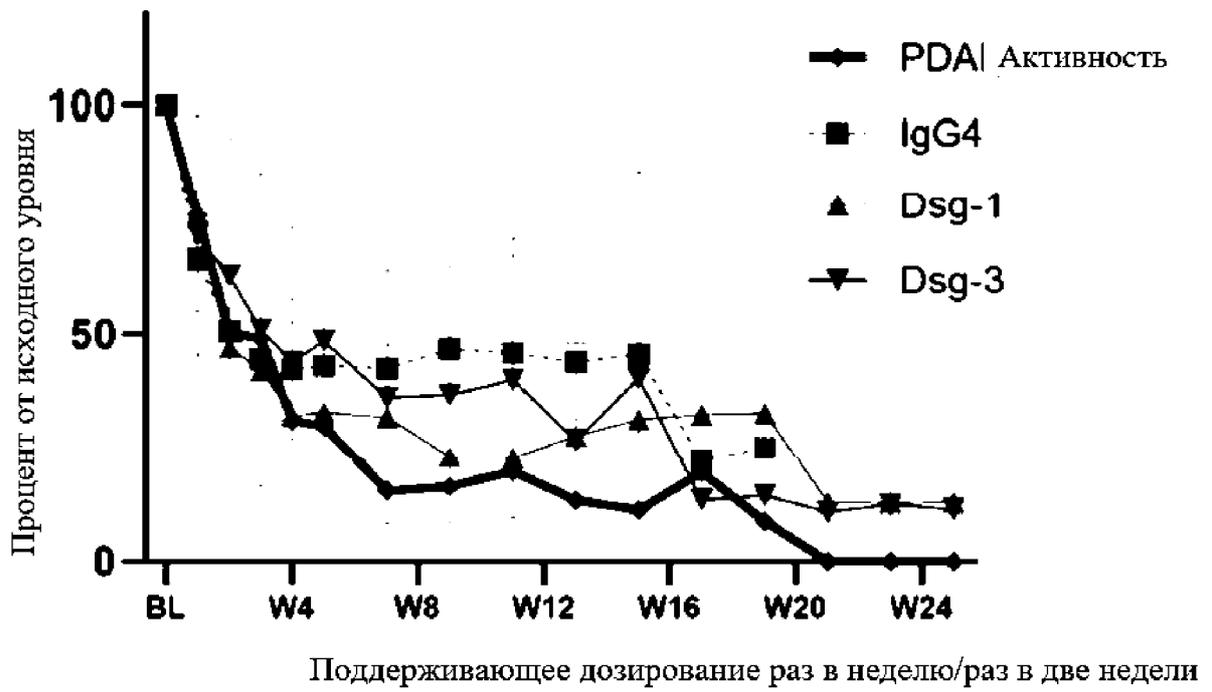
5 48. Антагонист неонатального рецептора Fc человека (FcRn) для
применения в способе лечения пемфигуса, где указанный антагонист FcRn
состоит из варианта области Fc, а указанный вариант области Fc состоит из двух
доменов Fc, образующих гомодимер, причем аминокислотную
последовательность каждого из доменов Fc выбирают из группы, состоящей из
10 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, а способ лечения пемфигуса
соответствует описанию любого из предыдущих пунктов формулы изобретения.

	Группа 1 6 	Группа 2 5 	Группа 3 8 	Группа 4 15 
Доза эфтаргимода (мг/кг)	10			25
Индукция	Инфузии раз в 4 недели			Еженедельные инфузии до завершения фазы консолидации (ЕоС)
Фаза поддержания	6	8	12	До 34
Дозирование в фазу поддержания	Две дозы на 2й и 6й неделе	Через неделю		
Совместное применение преднизона	Без стероидов или стабильной дозы преднизона (пациенты с рецидивом на фоне терапии)		На усмотрение исследователя (монотерапия или 20 мг/сутки)	20 мг/сутки (пациенты без терапии) или стабильная доза (пациенты с терапией)

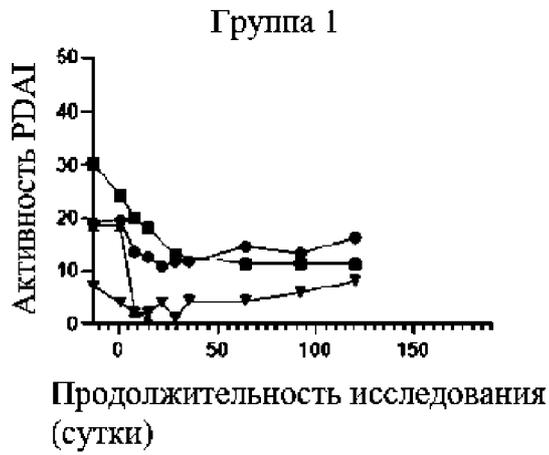
Фигура 1



Фигура 2



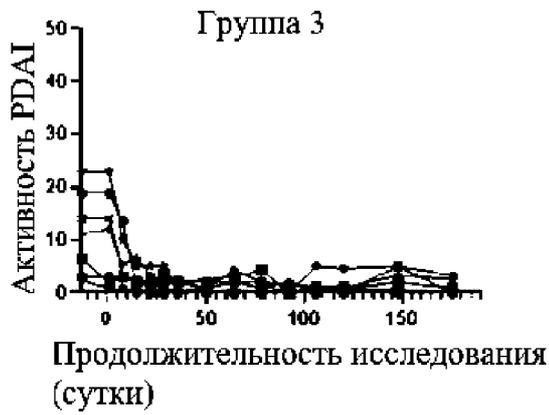
Фигура 3



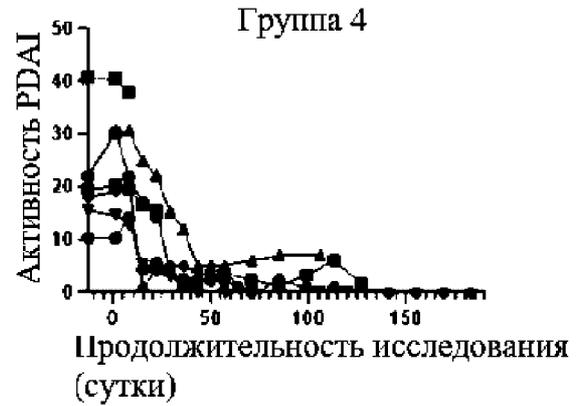
Фигура 4А.



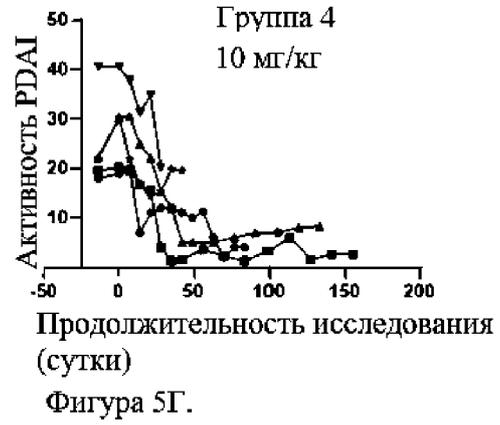
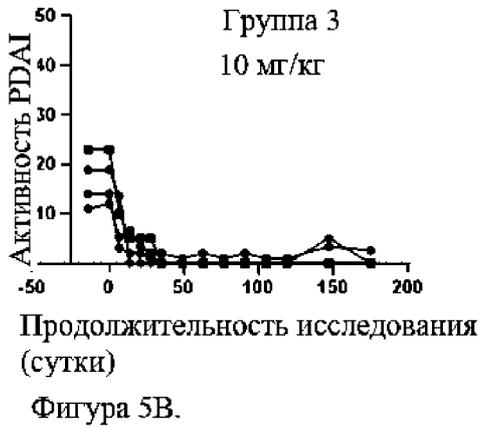
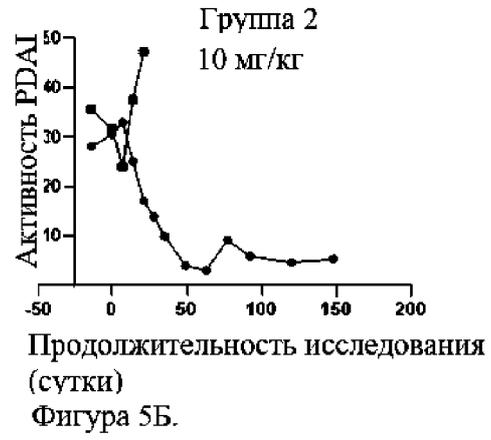
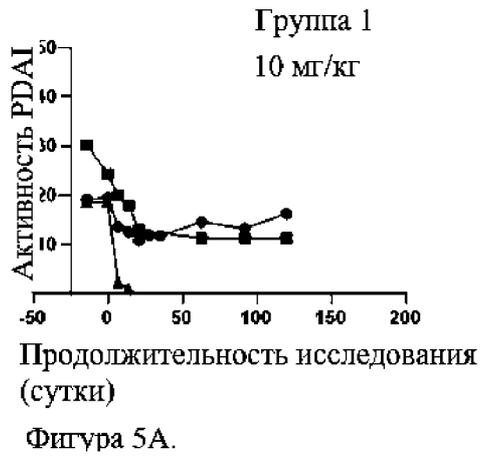
Фигура 4Б.

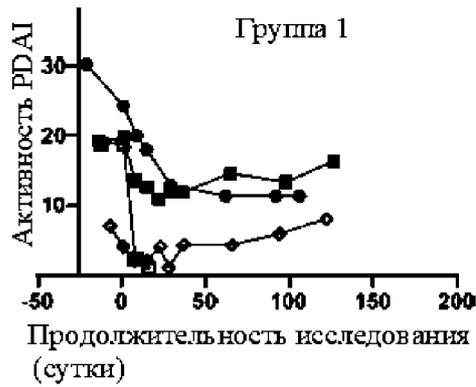


Фигура 4В.

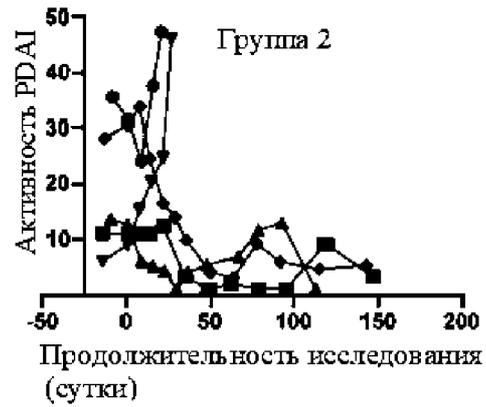


Фигура 4Г.

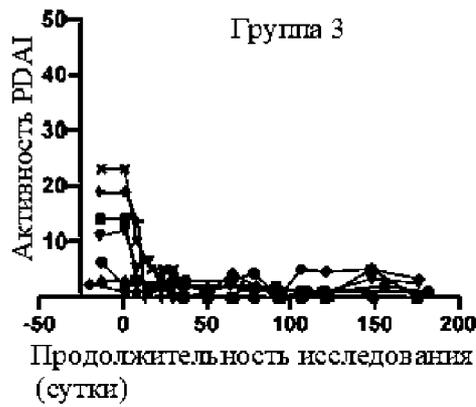




Фигура 6А.



Фигура 6Б.



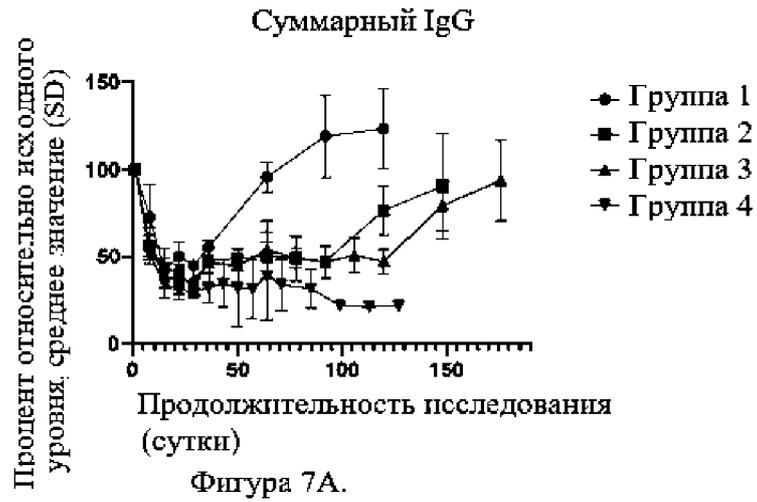
Фигура 6В.

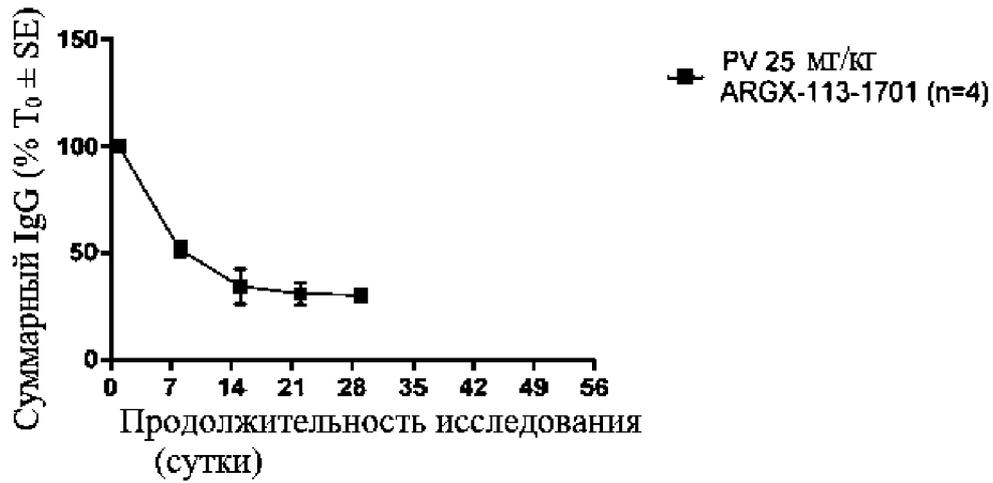


Фигура 6Г.

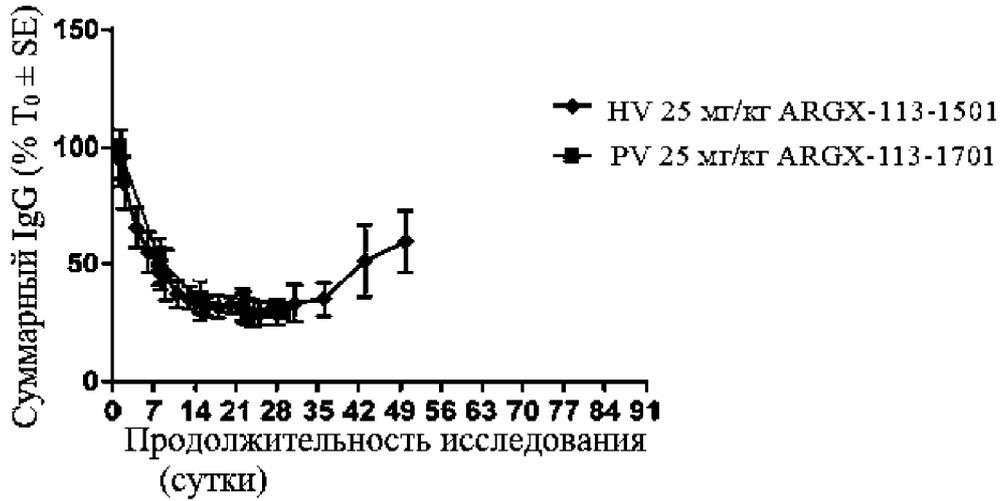


Фигура 6Д.

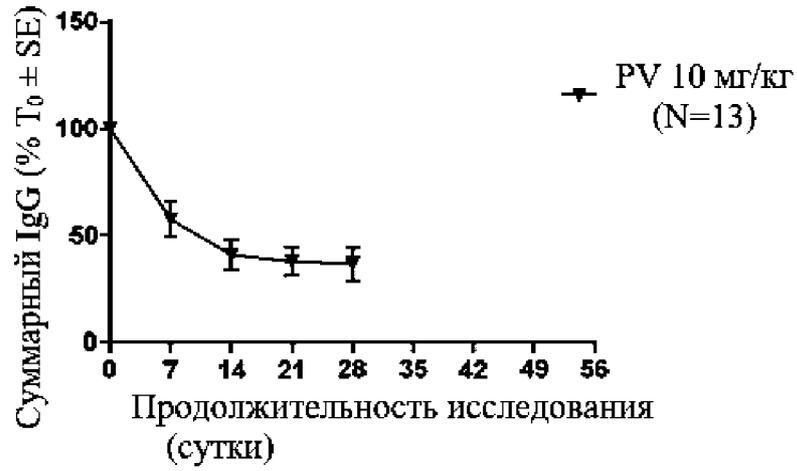




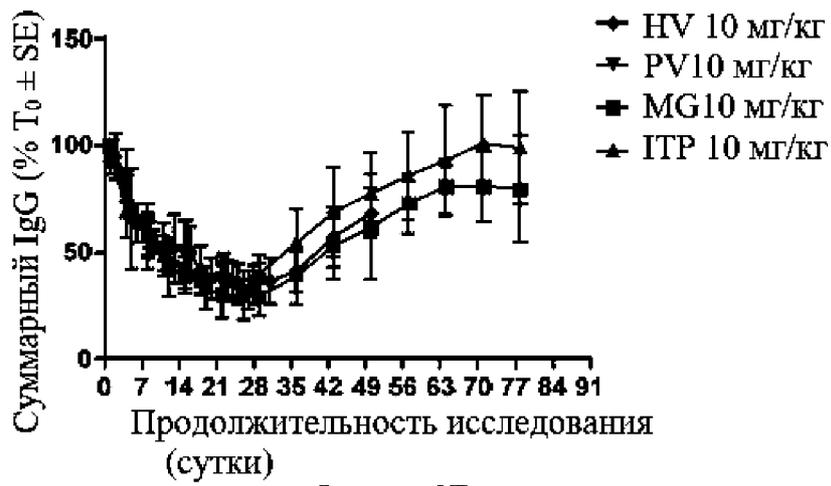
Фигура 8А.



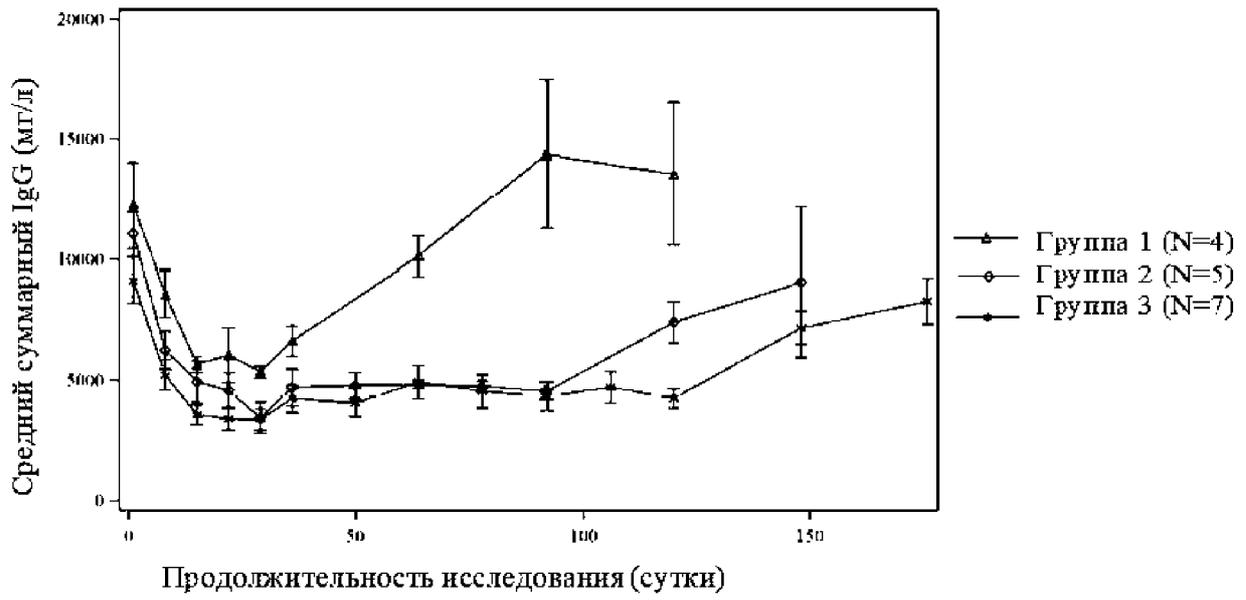
Фигура 8Б.



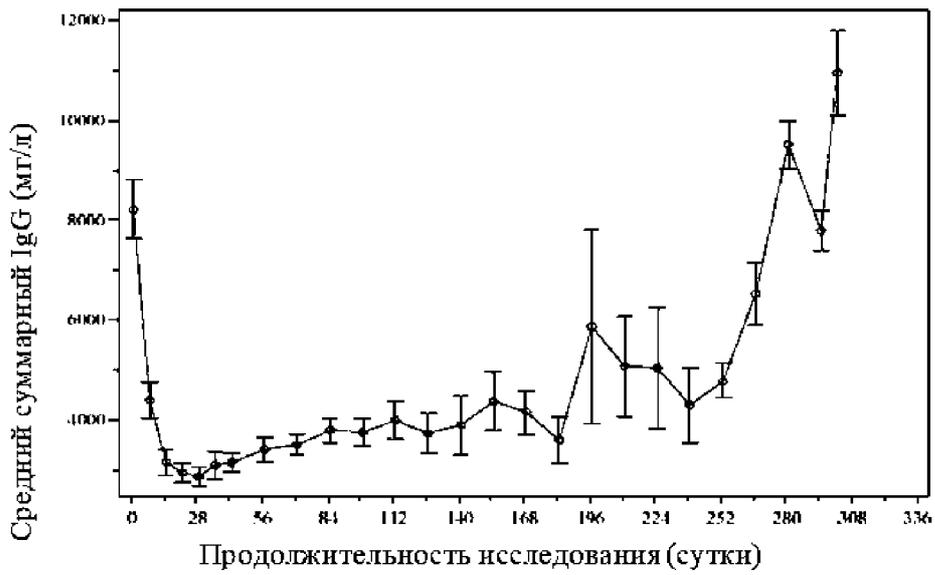
Фигура 9А.



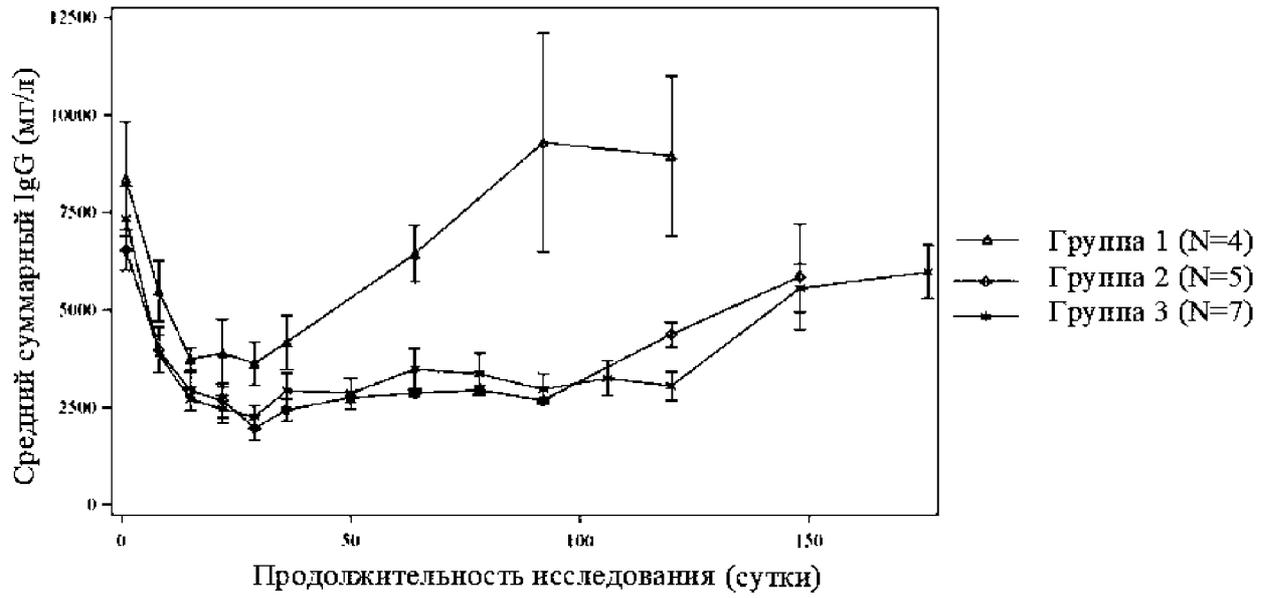
Фигура 9Б.



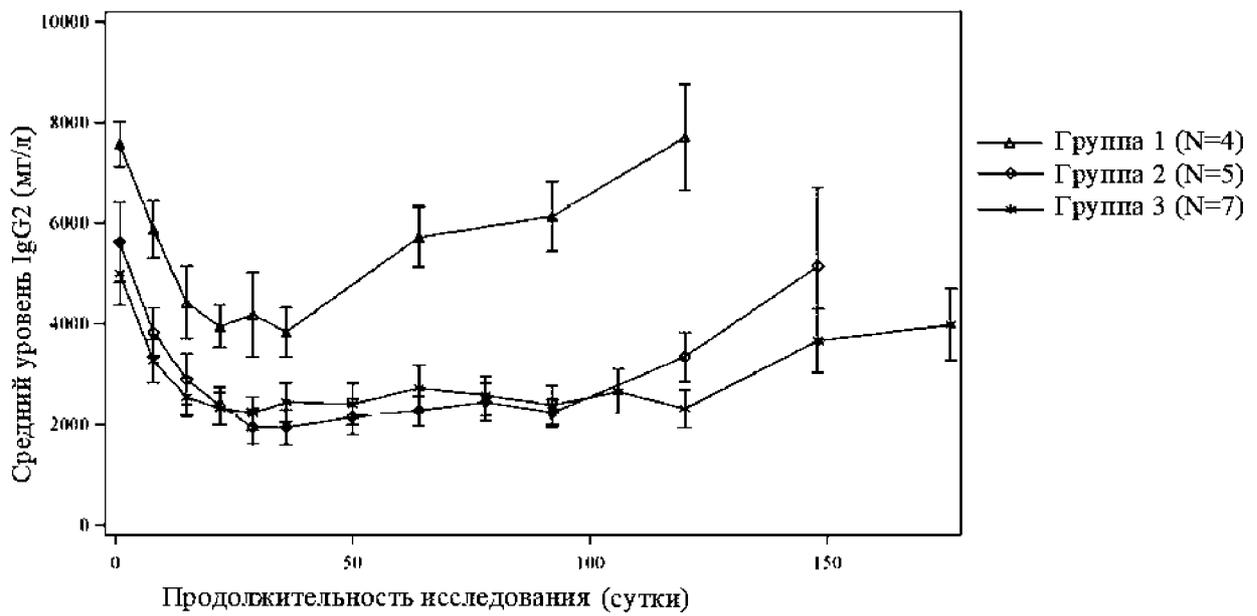
Фигура 10А.



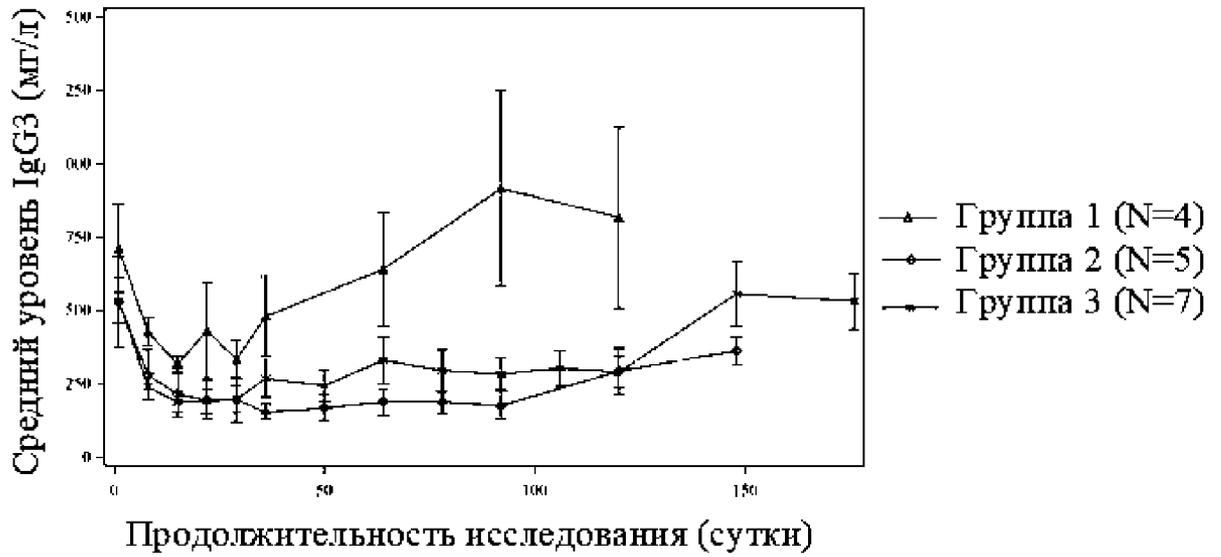
Фигура 10Б.



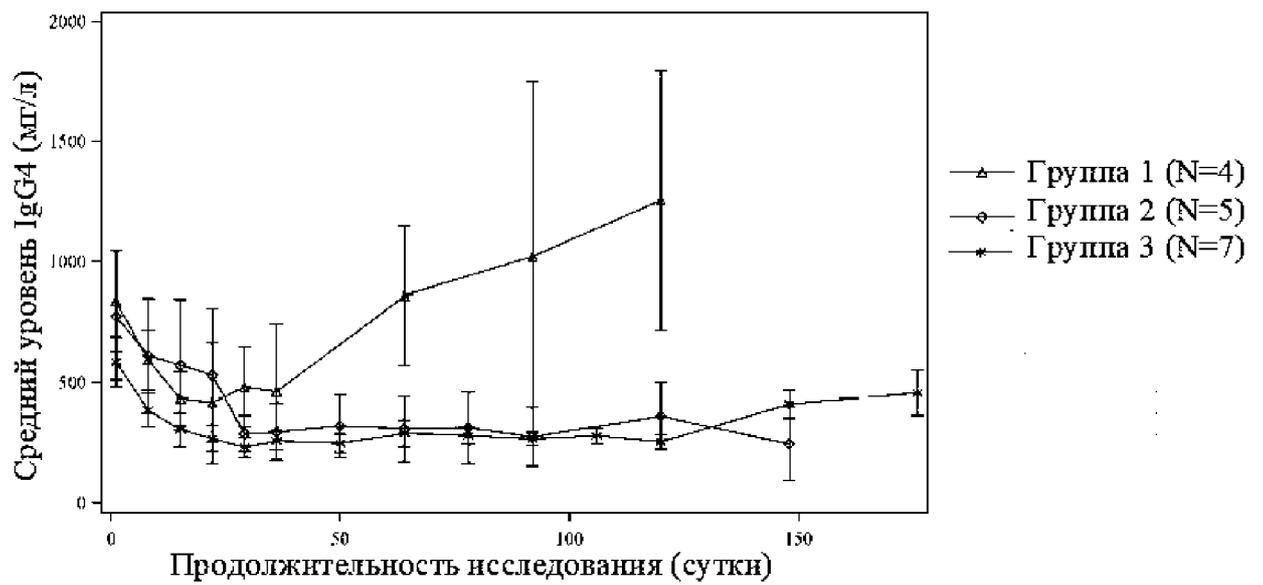
Фигура 11А



Фигура 11Б



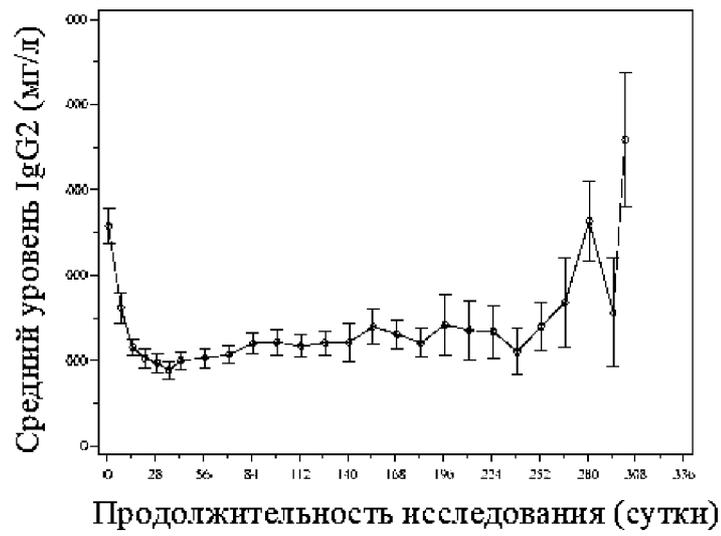
Фигура 11В



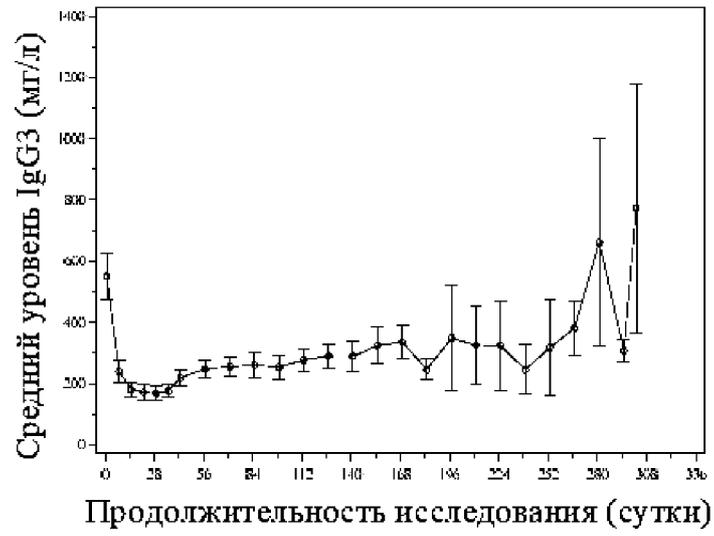
Фигура 11Г



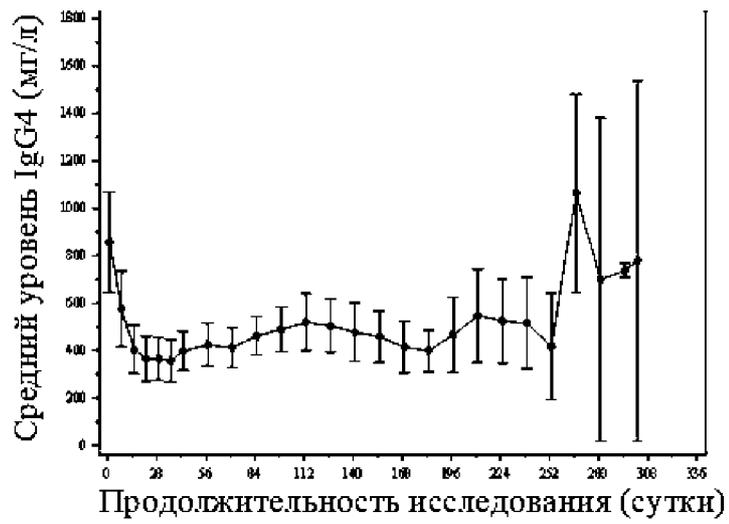
Фигура 11Д



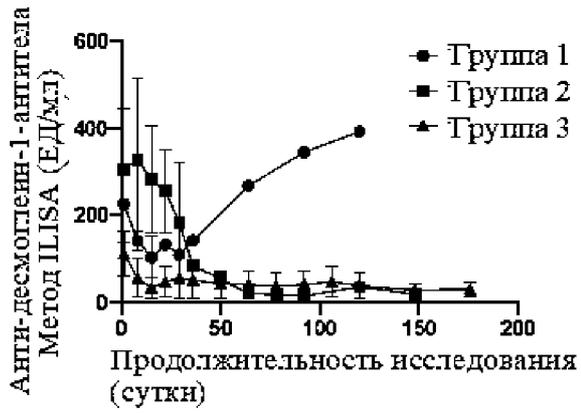
Фигура 11Е



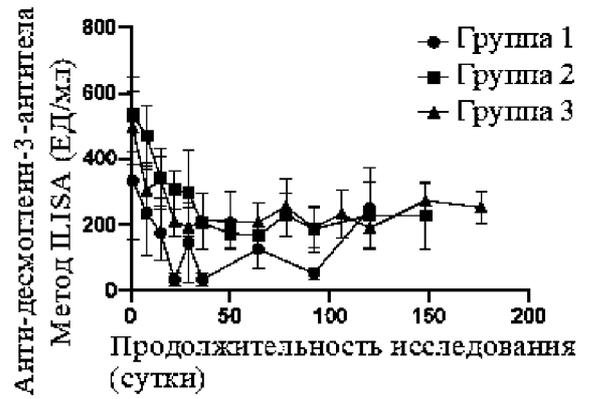
Фигура 11Ж



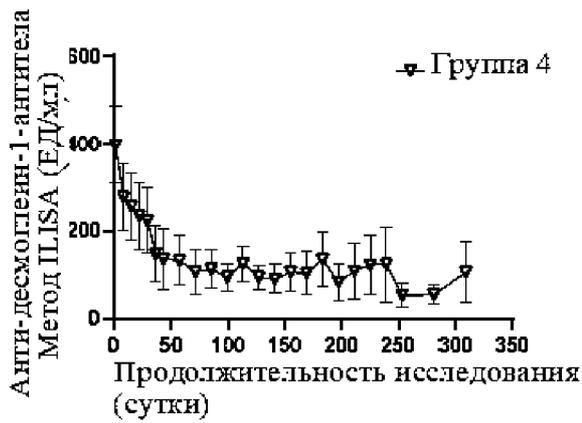
Фигура 11З



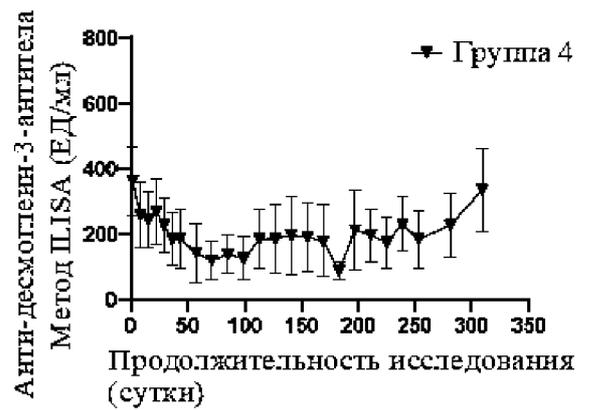
Фигура 12А



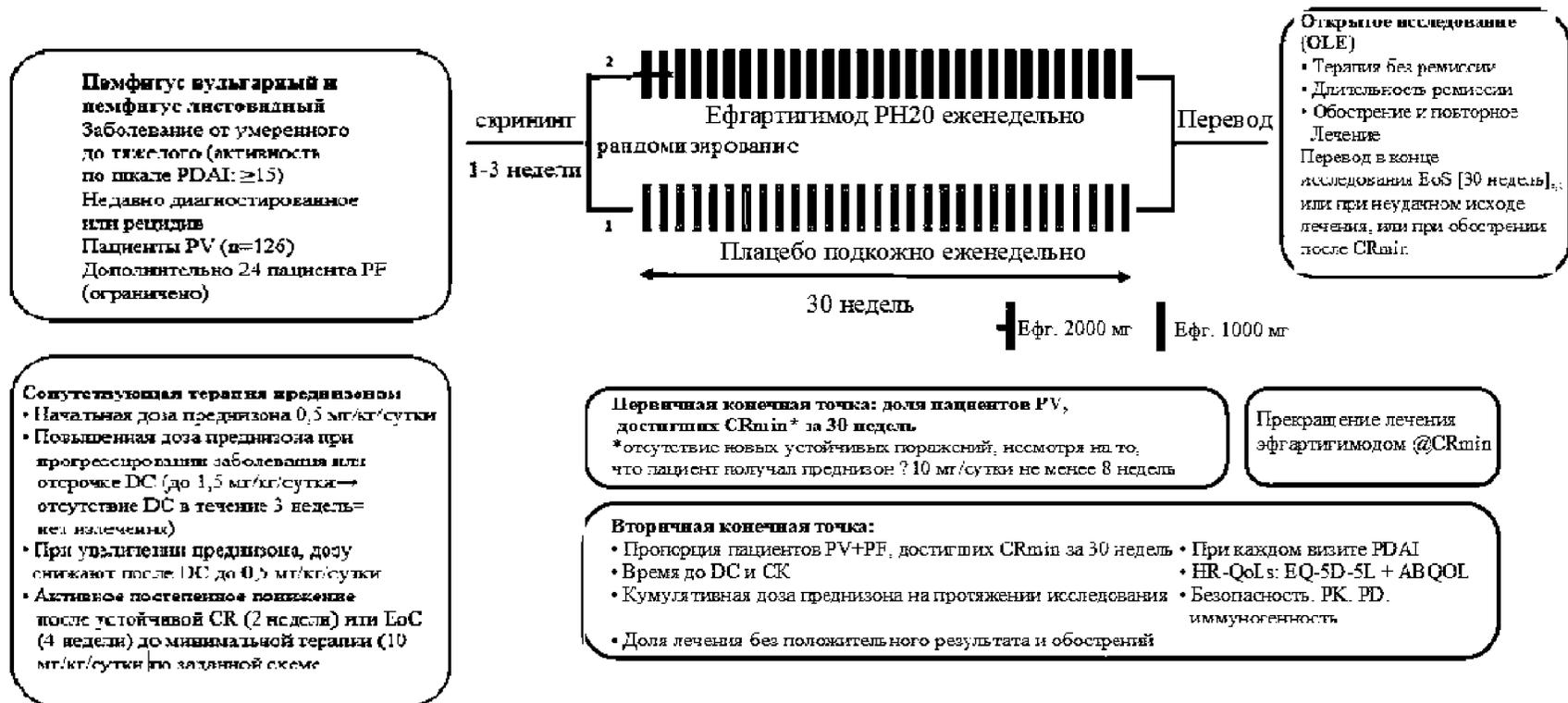
Фигура 12В



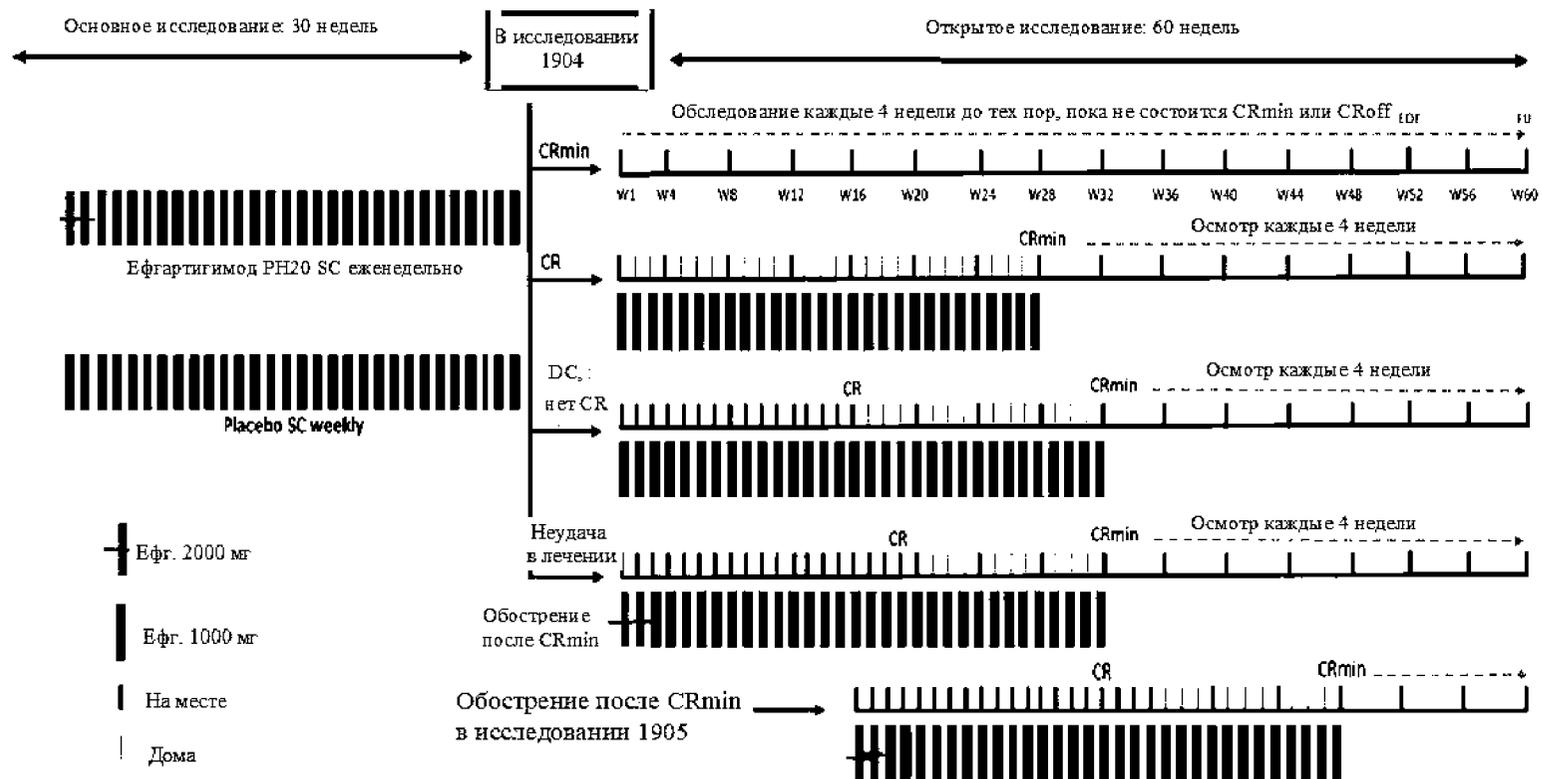
Фигура 12Б



Фигура 12Г



Фигура 13



Фигура 14.