

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390559 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07

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

(22) Дата подачи заявки
2021.08.12

(54) ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (HSCT-TMA)

(31) 63/065,107

(32) 2020.08.13

(33) US

(86) PCT/US2021/045823

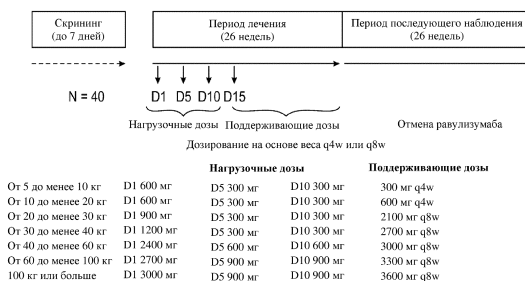
(87) WO 2022/036151 2022.02.17

(71) Заявитель:
АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ортиз Стефан, Монтелеон Джонатан
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусмотрены способы клинического лечения тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например TMA после HSCT, у пациентов-людей с применением антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.



Сокращения: D = день; q4w = один раз в 4 недели; q8w = один раз в 8 недель.

202390559

A1

A1

202390559

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577207EA/042

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (HSCT-TMA)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/065107, поданной 13 августа 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия в формате ASCII, созданная 10 августа 2021 года, имеет название 0630_WO_SL.txt и размер 58856 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой посттрансплантационное осложнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), которое может поражать от 10% до 35% реципиентов HSCT (Dvorak et al., Front Pediatr. 2019;7:133); Jodele et al., Blood Rev. 2015;29(3):191-204; Seaby et al., Pediatr Nephrol. 2018;33(9):1489-1500). Она проявляется повреждением эндотелия и поражает почку и другие органы. По оценкам, у 30% пациентов HSCT-TMA будет представлять собой заболевание тяжелой степени (Rosenthal et al., J. Blood Med. 2016;7:181-186), и в этих случаях у пациентов с HSCT-TMA развивается системное поражение сосудов, проявляющееся повреждением почек, серозитом, легочной гипертензией и полиорганной недостаточностью. Сообщалось, что выживаемость пациентов с HSCT-TMA в течение 1 года находится в диапазоне от 18% до 40% (Wanchoo et al., Am. J. Kidney Dis. 2018;72(6):857-865). HSCT-TMA тяжелой степени ассоциирована с долгосрочной заболеваемостью и уровнем смертности, составляющим примерно 80%. Исследования продемонстрировали, что подавляющее большинство пациентов умирают в течение 6 месяцев (Cho et al., Bone Marrow Transplant. 2008;41(9):813-820; Cho et al., Transplantation. 2010;90(8):918-926; Organ, 2007). Другое исследование продемонстрировало 9% общую выживаемость пациентов с HSCT-TMA тяжелой степени, которые не получали таргетную терапию ТМА, при этом все случаи смертности имели место в течение 10 месяцев после постановки диагноза ТМА (Jodele, et al., Blood. 2014b;124(4):645-653).

У пациентов-детей HSCT-TMA обычно возникает на ранней стадии после аллогенной HSCT, при этом медиана постановки диагноза составляет 35-47 дней после HSCT, и от 88% до 92% случаев происходит до дня +100. Тем не менее, случаи возникновения заболевания были зарегистрированы через до 2 лет после HSCT. У аутологичных реципиентов HSCT-TMA может развиваться даже раньше, с медианой через

18 дней после HSCT (Dvorak et al., Front Pediatr. 2019;7:133).

Повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение для патогенеза HSCT-TMA, при этом нарушение регуляции активации системы комплемента, вероятно, является следствием повреждения эндотелия. Факторы риска, ассоциированные с развитием HSCT-TMA, которые также инициируют повреждение эндотелия, включают ингибиторы кальциневрина (CNI), инфекции и режимы кондиционирования (высокодозная химиотерапия или облучение всего тела) (Khosla, et al., Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):129-137; Masias, et al., Blood. 2017;129(21):2857-2863).

В настоящее время одобренные виды терапии для лечения HSCT-TMA отсутствуют. Первичное вмешательство при HSCT-TMA предусматривает устранение повреждающего фактора (например, CNI) и/или лечение любых триггерных состояний (например, лечение инфекций) (Dvorak, et al., Front Pediatr. 2019;7:133); Seaby et al., Pediatr. Nephrol. 2018;33(9):1489-1500). У некоторых пациентов устранение повреждающего фактора и/или лечение любого ассоциированного триггерного состояния не приводит к устранению HSCT-TMA. Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованных способов лечения пациентов с HSCT-TMA.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены композиции и способы лечения тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например, TMA после HSCT, у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве доз и в соответствии с конкретной схемой дозирования).

Иллюстративным антителом к C5 является равулизумаб (ULTOMIRIS®), содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой и легкой цепей или переменные области (VR) равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VH) тяжелой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VL) легкой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно. В

другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, которая представлена под SEQ ID NO:13.

В другом варианте осуществления антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела BNJ421 (описанного в WO2015134894 и патенте США № 9079949). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 8110 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5 (см. патент США № 9765135). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела REGN3918.

В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и любое из вышеупомянутых антител. В другом варианте осуществления антитело характеризуется по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью аминокислотной последовательности переменной области с любым из вышеупомянутых антител (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 95% или 99% идентичностью переменной области с последовательностью под SEQ ID NO:12 или SEQ ID NO:8).

В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), которая находится в диапазоне K_D , составляющем от 0,1 нМ или больше до 1 нМ или меньше. В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), составляющей приблизительно 0,5 нМ. В другом варианте

осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , составляющей 10 нМ или больше. В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , составляющей приблизительно 22 нМ. В еще одном варианте осуществления $[(K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 6,0 и при 25°C}) / (K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 7,4 и при 25°C})]$ антитела составляет более 25.

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления, например, 300 мг или 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг. В другом варианте осуществления 300 мг или 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 900 мг или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг. В другом варианте осуществления 600 мг, 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 2700 мг или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления лечение (например, цикл введения) составляет 26 недель. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день 1 (например, цикла введения), один раз в день 5 (например, цикла введения), один раз в день 10 (например, цикла введения). В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день 1 (например, цикла введения), один раз в день 5 (например, цикла введения), один раз в день 10 (например, цикла введения) и в последующий период один раз в восемь, четыре или восемь недель, начиная с дня 15. В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре или восемь недель после лечения (например, цикла введения) в течение дополнительного периода продолжительностью до двух лет (например, в дозе 300 мг, 600 мг, 900 мг, 1200 мг, 2100 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-

человека с HSCT-TMA,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с HSCT-TMA, при этом способ включает введение пациенту (например, в течение цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3

тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

где лечение приводит к снижению уровней LDH до нормальных уровней или до 50% ниже того, что считается уровнем ULN (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр), минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на по меньшей мере 175 мкг/мл или больше и/или концентрации свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с HSCT-TMA, при этом способ включает введение пациенту (например, в

течение цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области CH3 Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser при остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий

фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 600 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 900 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 1200 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2700 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2400 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 600 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 600 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2700 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) один раз в день 1 в дозе 3000 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В одном варианте осуществления способы лечения, раскрытые в данном документе, дополнительно включают назначение мероприятий наилучшей поддерживающей терапии (BSC). Мероприятия BSC включают без ограничения трансфузионную поддержку, кортикостероиды, диализ и антигипертензивные лекарственные препараты.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом, и день 1 (например, цикла введения) представляет собой день через две недели или больше после введения пациенту последней дозы экулизумаба.

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

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

100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. В одном варианте осуществления, например, антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить пациенту любым подходящим способом. В одном варианте осуществления антитела составляют для внутривенного введения.

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В одном варианте осуществления для пациента с HSCT-TMA лечение приводит к по меньшей мере одному терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из снижения или устранения симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, повреждения эндотелия, повреждения почек, почечной недостаточности, серозита, легочной гипертензии и полиорганной недостаточности по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к (а) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, и (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне).

В другом варианте осуществления лечение приводит к (а) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне) и (d) по меньшей мере 50% снижению протеинурии по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления протеинурия представляет собой соотношение белок/креатинин, составляющее 0,5 мг/мг или больше.

В другом варианте осуществления лечение приводит к благоприятному гематологическому ответу.

В другом варианте осуществления лечение приводит к нормализации уровня LDH, устранению

потребности в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов и исчезновению шистоцитов.

В другом варианте осуществления лечение приводит к способности пациента поддерживать уровень гемоглобина, составляющий 8 г/дл или больше, без

трансфузионной поддержки. В другом варианте осуществления лечение приводит к уровню гемоглобина, составляющему 8 г/дл или больше без трансфузионной поддержки.

В другом варианте осуществления лечение приводит к снижению уровня LDH, повышению количества тромбоцитов и/или повышению уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к нормальным уровням креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению в отношении дисфункции органов, ассоциированной с ТМА, в выделительной, сердечно-сосудистой, легочной системах, ЦНС и/или ЖКТ по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к снижению нежелательных явлений.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в сторону нормальных уровней биомаркеров, ассоциированных с воспалением сосудов (например, расщепленного рецептора 1 фактора некроза опухоли [TNF-R1]), повреждением и/или активацией эндотелия (например, тромбомодулина и расщепленной молекулы 1 адгезии клеток сосудов [VCAM-1]), повреждением почек (например, цистатина С) и/или белками системы комплемента и продуктами пути активации системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению качества жизни по сравнению с исходным уровнем, которое оценивают посредством оценки качества жизни (например, с помощью инструментальной шкалы для оценки качества жизни (PedsQL) или опросника EQ-5D-5L). Иллюстративная оценка качества жизни представлена на **фиг. 4-10 и 15**.

В другом варианте осуществления лечение приводит к снижению гемолиза, которое оценивают по уровням лактатдегидрогеназы (LDH) по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, происходит снижение уровней LDH до уровней, практически соответствующих норме, или до значений в пределах 10% или в пределах 20% выше уровня, который считается нормальным (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В другом варианте осуществления уровни LDH пациента нормализуются в течение поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере по меньшей мере 95% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере по меньшей мере 90%, 85% или 80% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В одном варианте осуществления уровни LDH у пациента выше верхнего предела нормы в 1,5 раза или больше (уровень LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) до

начала лечения.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, происходит снижение уровней LDH до нормальных уровней или до уровней в пределах 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или в пределах 50% ниже уровня, который считается уровнем ULN (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В одном варианте осуществления уровни LDH у пациента выше ULN в 1,5 раза или больше (уровень LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) до начала лечения.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, происходит изменение процента LDH по сравнению с исходным уровнем на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% или 60%.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 175 мкг/мл или больше.

В одном варианте осуществления пациенты, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, характеризуются концентрацией свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

В другом аспекте предусмотрено антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, для введения:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес

которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления антитело определено как безопасное, переносимое и достаточно неиммуногенное после IV введения множества доз для применения у пациентов с HSCT-TMA.

Кроме того, предусмотрены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как равулизумаб, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления набор содержит: (а) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления 300 мг или 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг. В другом варианте осуществления 300 мг или 600 мг антитела к C5

или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 900 мг или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг. В другом варианте осуществления 600 мг, 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 2700 мг или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например, TMA после HSCT, у пациента-человека. В частности, в данном документе предусмотрены композиции, содержащие эффективные количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, для лечения HSCT-TMA, например, TMA после HSCT, у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение указанных выше дозировок и составление схемы введения антитела к C5, например, равулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например, TMA после HSCT, у пациента-человека. В частности, в данном документе предусмотрено применение эффективного количества

равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения HSCT-TMA, например, TMA после HSCT, у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение указанных выше дозировок и составление схемы введения антитела к C5, например, равулизумаба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** представлена схема, на которой изображен общий дизайн испытания фазы 3 с участием детей.

На **фиг. 2** представлен график визитов и оценок в ходе исследования до завершения 26-недельного периода лечения клинического испытания фазы 3 с участием детей.

На **фиг. 3** представлен график визитов и оценок в ходе исследования для периода последующего наблюдения клинического испытания фазы 3 с участием детей.

На **фиг. 4** представлен образец общей основной шкалы педиатрического инструментария для оценки качества жизни (PedsQL) 4.0 для детей ясельного возраста (2-4 года).

На **фиг. 5** представлен образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (5-7 лет).

На **фиг. 6** представлен второй образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (5-7 лет).

На **фиг. 7** представлен образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (8-12 лет).

На **фиг. 8** представлен второй образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (8-12 лет).

На **фиг. 9** представлен образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (13-18 лет).

На **фиг. 10** представлен второй образец общей основной шкалы PedsQL 4.0 для оценки ребенка раннего возраста (13-18 лет).

На **фиг. 11** представлена схема, на которой изображен общий дизайн испытания фазы 3 с участием взрослых.

На **фиг. 12** представлен график проведения мероприятий для периода скрининга и лечения (участники стадии 1 и стадии 2) клинического испытания фазы 3 с участием взрослых.

На **фиг. 13** представлен график проведения мероприятий для периода лечения (участники, которые получают экстренную терапию равулизумабом) клинического испытания фазы 3 с участием взрослых.

На **фиг. 14** представлен график проведения мероприятий для периода последующего наблюдения клинического испытания фазы 3 с участием взрослых.

На **фиг. 15** представлен образец QoI для взрослого.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

Используемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" означает пациента-человека (например, пациента, у которого имеется тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA)).

Используемый в данном документе термин "пациент-ребенок" означает пациента-человека, который был классифицирован врачом или опекуном как относящийся к категории людей, отличных от взрослых, и может включать, например, новорожденных (как недоношенных, так и доношенных), младенцев, детей и подростков. Как правило, пациенты-дети являются пациентами в возрасте до 18 лет (младше 18 лет).

Используемый в данном документе термин "взрослый" пациент означает пациента-человека, который был классифицирован врачом или опекуном как пациент, который, например, не является новорожденным, младенцем, ребенком или подростком, например, на основании возраста, статуса развития, физиологических особенностей и т. п. Как правило, взрослыми пациентами являются пациенты в возрасте 18 лет или старше (возраст которых составляет 18 лет или больше).

HSCT-TMA представляет собой мультифакториальное нарушение, вызываемое системным повреждением эндотелия сосудов, которое может быть спровоцировано несколькими механизмами в ходе процесса трансплантации. Она проявляется повреждением эндотелия и поражает почку и другие органы. По оценкам, у 30% пациентов HSCT-TMA будет представлять собой заболевание тяжелой степени (Rosenthal et al., J. Blood Med. 2016;7:181-186), и в этих случаях у пациентов с HSCT-TMA развивается системное поражение сосудов, проявляющееся повреждением почек, серозитом, легочной гипертензией и полиорганной недостаточностью.

Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может проявляться в форме улучшения по сравнению с исходным уровнем, например улучшения по сравнению с показателем или результатом наблюдения, сделанным до начала терапии в соответствии со способом по настоящему изобретению. Эффективное лечение может относиться к ослаблению по меньшей мере одного симптома HSCT-TMA (например, микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, повреждения эндотелия, повреждения почек, почечной недостаточности, серозита, легочной гипертензии и полиорганной недостаточности).

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, облегчение, смягчение, снижение тяжести, задержку и/или ослабление одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое

изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для которого клинически доказано, что оно обеспечивает ослабление по меньшей мере одного симптома HSCT-TMA (например, микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, повреждения эндотелия, повреждения почек, почечной недостаточности, серозита, легочной гипертензии и полиорганной недостаточности). Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

Используемый в данном документе термин "нагрузочная доза" относится к введенной первой дозе (например, в течение цикла введения).

Используемые в данном документе термины "поддержание" и "поддерживающая фаза" используют взаимозаменяемо, и они относятся ко второй фазе лечения. В определенных вариантах осуществления лечение продолжается при условии, что наблюдается клинически благоприятный эффект, или до тех пор, пока не появляется неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания.

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

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

II. Антитела к C5

Антитела к C5, описанные в данном документе, связываются с компонентом C5 системы комплемента (например, C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Как описано выше, такие антитела также характеризуются, например, улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с другими антителами к C5 (например, экулизумабом), используемыми в терапевтических целях.

Антитела к C5 (или домены VH/VL, полученные из них), подходящие для применения в способах, описанных в данном документе, можно получать с применением способов, известных из уровня техники. В качестве альтернативы, можно использовать антитела к C5, известные из уровня техники. Также можно использовать антитела, которые конкурируют за связывание с C5 с любым из этих известных из уровня техники антител или антител, описанных в данном документе.

Иллюстративное антитело к C5 представляет собой равулизумаб, содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб (также известный как ULTOMIRIS®, BNJ441 и ALXN1210) описан в WO2015134894 и патенте США № 9079949, полные идеи которого настоящим включены посредством ссылки. Термины равулизумаб, BNJ441 и ALXN1210 в данном документе могут использоваться взаимозаменяемо, но все они относятся к одному и тому же антителу. Равулизумаб селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b в ходе активации системы комплемента. Данное ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

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

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело BNJ421, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID

NO:20 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 (также известное как ALXN1211) описано в WO2015134894 и патенте США № 9079949, полные идеи которых настоящим включены посредством ссылки.

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

Точные границы CDR определяют различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в пределах переменного домена легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Chothia et al. (Nature, 342:877-83, 1989). Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменных областей легкой и тяжелой цепей могут быть определены посредством комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления данные области могут называться "CDR согласно комбинированному определению Kabat и Chothia". В Thomas, C. et al. (Mol. Immunol., 33:1389-401, 1996) проиллюстрирована идентификация границ CDR согласно схемам нумерации Kabat и Chothia.

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

другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:27, и VL-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:28.

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

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 305LO5, описанное в патенте США № 9765135. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:43, и VL-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:44.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело SKY59 (Fukuzawa, T. et al., Sci. Rep., 7:1080, 2017). В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:46.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей или тяжелую и легкую цепи антитела REGN3918 (см. патент США № 10633434). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность переменной области тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 49, и последовательность легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 50.

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

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWIYQQKP GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
(SEQ ID NO:8).

Антитело к C5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной константной области Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Замены могут обеспечивать повышение аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с FcRn при pH 6,0 при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, повышает ли одна или несколько замен в константной области Fc антитела аффинность константной области Fc к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и проиллюстрированы в демонстрационных примерах. См., например, WO2015134894 и патент США № 9079949, раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Замены, которые обеспечивают повышение аффинности связывания константной области Fc антитела к FcRn, известны из уровня техники и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E (Dall'Acqua, W. et al., J. Biol. Chem., 281:23514-24, 2006); (2) замены M428L или T250Q/M428L (Hinton, P. et al., J. Biol. Chem., 279:6213-6, 2004; Hinton, P. et al., J. Immunol., 176:346-56, 2006) и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A (Petkova, S. et al., Int. Immunol., 18:1759-69, 2006). Дополнительные пары замен: P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al., J. Biol.

Chem., 282:1709-17, 2007), раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2) аминокислотных замен, вставок или делеций относительно нативной константной области, из которой он был получен. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc характеризуется наличием одной или нескольких замен, выбранных из группы, состоящей из M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434 нативной константной области Fc IgG человека, в каждом случае согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США № 8088376.

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

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

вместо треонина в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина, серина, треонина или валина вместо пролина в положении 257; гистидина вместо глутаминовой кислоты в положении 258; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 265; фенилаланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 270; аланина или глутаминовой кислоты вместо аспарагина в положении 286; гистидина вместо треонина в положении 289; аланина вместо аспарагина в положении 297; глицина вместо серина в положении 298; аланина вместо валина в положении 303; аланина вместо валина в положении 305; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамин, аргинина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 307; аланина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, метионина, пролина, глутамин или треонина вместо валина в положении 308; аланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина или аргинина вместо лейцина или валина в положении 309; аланина, гистидина или изолейцина вместо глутамин в положении 311; аланина или гистидина вместо аспарагиновой кислоты в положении 312; лизина или аргинина вместо лейцина в положении 314; аланина или гистидина вместо аспарагина в положении 315; аланина вместо лизина в положении 317; глицина вместо аспарагина в положении 325; валина вместо изолейцина в положении 332; лейцина вместо лизина в положении 334; гистидина вместо лизина в положении 360; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 376; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 380; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 382; аланина вместо аспарагина или серина в положении 384; аспарагиновой кислоты или гистидина вместо глицина в положении 385; пролина вместо глутамин в положении 386; глутаминовой кислоты вместо пролина в положении 387; аланина или серина вместо аспарагина в положении 389; аланина вместо серина в положении 424; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, аспарагина, пролина, глутамин, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 428; лизина вместо гистидина в положении 433; аланина, фенилаланина, гистидина, серина, триптофана или тирозина вместо аспарагина в положении 434 и гистидина вместо тирозина или фенилаланина в положении 436, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

Подходящие антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11. В качестве альтернативы, антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в

ином случае в физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации (K_D), которая составляет по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации (K_D), которая составляет приблизительно 0,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления K_D антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с C5 при pH 6,0 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с K_D , которая составляет приблизительно 22 нМ.

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

Способы определения того, связывается ли антитело с белковым антигеном, и/или аффинности антитела к белковому антигену известны из уровня техники. Связывание антитела с белковым антигеном, например, можно выявить и/или рассчитать количественно с применением разнообразных методик, таких как без ограничения вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, выявление посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, с помощью системы BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй, Нью-Джерси) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA; (Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); John, B. et al., J. Immunol. Meth., 160:191-8, 1993; Jönsson, U. et al., Ann. Biol. Clin., 51:19-26, 1993; Jönsson, U. et al., Biotechniques, 11:620-7, 1991). Кроме того, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) приведены в демонстрационных примерах.

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

В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий

фрагмент блокируют расщепление C5 на C5a и C5b. Благодаря такому эффекту блокирования, например, провоспалительные эффекты C5a и образование мембраноатакующего комплекса (МАС) C5b-9 на поверхности клетки ингибируются.

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

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

Гемолитические анализы можно применять для определения ингибирующей активности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении активации системы комплемента. Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного классическим путем активации системы комплемента, в тестируемом растворе сыворотки крови *in vitro*, например, в качестве клеток-мишеней используют эритроциты овцы, покрытые гемолизином, или куриные эритроциты, сенсibilизированные антителами к куриным эритроцитам. Процент лизиса подвергали нормализации, рассматривая 100% лизис как эквивалентный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах

осуществления система комплемента активируется по классическому пути антителом IgM человека, например, используемым в наборе для активации системы комплемента по классическому пути Wieslab[®] (Wieslab[®] COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии антитела IgM человека. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения поглощения при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления тестируемая сыворотка крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5.

Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного альтернативным путем, в качестве клеток-мишеней можно использовать несенсибилизированные эритроциты кролика или морской свинки. В некоторых вариантах осуществления тестируемый раствор сыворотки крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5. Процент лизиса подвергали нормализации, рассматривая 100% лизис как эквивалентный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по альтернативному пути молекулами липополисахаридов, например, используемыми в наборе для активации системы комплемента по альтернативному пути Wieslab[®] (Wieslab[®] COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии липополисахарида. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения флуоресценции при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

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

комплемента по классическому пути неразбавленные образцы сыворотки крови (например, восстановленные образцы сыворотки крови человека) добавляют в ячейки микропланшета, содержащие эритроциты, сенсibilизированные антителами, с получением таким образом ТСС. Затем активированные образцы сыворотки крови разбавляют в ячейках микропланшета, которые покрыты реагентом для захвата (например, антителом, которое связывается с одним или несколькими компонентами ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными антителами, покрывающими поверхность ячеек микропланшета. Ячейки промывают и в каждую лунку добавляют реагент для выявления, который содержит выявляемую метку и распознает связанный ТСС. Выявляемая метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментативную метку. Результаты анализа выражают в единицах эквивалентов CH50 на миллилитр (ед. экв. CH50/мл).

Ингибирование, например, в той мере, в какой оно относится к активности терминальных компонентов системы комплемента, включает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижение активности терминальных компонентов системы комплемента, например, в гемолитическом анализе или анализе CH50eq по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в сходных условиях и при эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование в контексте данного документа относится к ингибированию указанной активности (например, активности терминальных компонентов системы комплемента) на по меньшей мере 40% (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с CDR экулизумаба (т. е. SEQ ID NO: 1-6), но при этом сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) от ингибирующей активности экулизумаба в отношении системы комплемента в гемолитическом анализе или анализе CH50eq.

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

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

В одном варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и антитело, описанное в данном документе. Термин "связывается с тем же эпитопом" в отношении двух или более антител означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определяемым посредством данного способа. Методики определения того, связываются ли антитела с тем же эпитопом на C5, что и антитело, описанное в данном документе, включают, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновские анализы кристаллов комплексов антиген:антитело и масс-спектрометрия водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы обеспечивают мониторинг связывания антитела с пептидными фрагментами антигена или мутантными вариантами антигена, где утрата связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в пределах последовательности антигена часто считается указанием на компонент эпитопа. Кроме того, также можно применять способы вычислительной комбинаторики для картирования эпитопов. В основе этих способов лежит способность антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных фэг-дисплейных библиотек пептидов. Ожидается, что антитела, содержащие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, связываются с одним и тем же эпитопом.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. То, конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т. е. то, ингибирует ли одно антитело связывание другого антитела с мишенью и в какой степени это происходит, можно определить с применением известных экспериментов по конкуренции. В определенных вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует его связывание с мишенью на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может отличаться в зависимости от того, какое антитело представляет собой "блокирующее антитело" (т. е. антитело, которое инкубируется с мишенью первым). Например, конкурирующие антитела могут связываться с тем же эпитопом, перекрывающимся эпитопом или смежными эпитопами (например, как свидетельствует стерическое несоответствие).

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 не предусматривает экулизумаб (SOLIRIS®) или его антигенсвязывающий фрагмент (например, содержащий определяющие комплементарность области тяжелой и легкой цепей (HCDR₁₋₃ и LCDR₁₋₃ соответственно) экулизумаба). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 не представляет собой биоаналог экулизумаба (SOLIRIS®), например, антитело ABP 959 (изготовленное Amgen Inc., США), ELIZARIA® (изготовленное Generium JNC, Россия) или SB12 (изготовленное Samsung Bioepis, Инчхон, Южная Корея).

III. Композиции

Также в данном документе предусмотрены композиции, содержащие антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления композиция содержит антитело к C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области легкой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно.

Композиции могут быть составлены в виде фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения HSCT-TMA. Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым возможным растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствам, замедляющим

абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми, и предусматривает их. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции могут быть составлены в соответствии со стандартными способами. Получение фармацевтических составов является общепризнанной областью техники (см., например, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20-е издание, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7-е издание, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3-е издание (ISBN: 091733096X)). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде буферного раствора с подходящей концентрацией и быть подходящей для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения в течение периода до 2 лет (например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1½ года или 2 лет) при 2-8°C (например, при 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Данные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, например, могут находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Соответственно, композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, путем внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). Термины "парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные выражения, используемые в данном документе, относятся к способам введения, отличным от энтерального и наружного введения, обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, внутричерепную, интракаротидную и интрастернальную инъекцию и

инфузию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например, TMA после HSCT, у пациента-человека, где эффективное количество предусматривает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента: (а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 100 кг или больше; (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; (с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например,

фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих HCDR₁₋₃, содержащие SEQ ID NO:19, 18 и 3, и LCDR₁₋₃, содержащие SEQ ID NO: 4, 5 и 6, для применения в лечении HSCT-TMA, например, TMA после HSCT, у пациента-человека, где антитело к C5 дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, содержащего HCDR₁₋₃ и LCDR₁₋₃ равулизумаба, для применения в лечении HSCT-TMA, например, TMA после HSCT у пациента-человека.

IV. Способы

В данном документе предусмотрены способы лечения HSCT-TMA у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве доз и в соответствии с конкретной схемой дозирования).

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления, например, 300 мг или 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг. В другом варианте осуществления 300 мг или 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 900 мг или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг. В другом варианте осуществления 300 мг, 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг. В другом варианте осуществления 600 мг, 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 2700 мг или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления лечение (например, цикл введения) составляет 26 недель. В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день 1 (например, цикла введения), один раз в день 5 (например, цикла введения), один раз в день 10 (например, цикла введения). В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в день 1 (например, цикла введения), один раз в день 5 (например, цикла введения), один раз в день 10 (например, цикла введения) и в последующий период один раз в восемь, четыре или восемь недель, начиная с дня 15. В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре или восемь недель после лечения (например, цикла введения) в течение дополнительного периода продолжительностью до двух лет (например, в дозе 300 мг, 600 мг, 900 мг, 1200 мг, 2100 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с HSCT-TMA,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(c) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг

пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с HSCT-TMA, при этом способ включает введение пациенту (например, в течение цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(c) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг

пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

где лечение приводит к снижению уровней LDH до нормальных уровней или до 50% ниже того, что считается уровнем ULN (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр), минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на по меньшей мере 175 мкг/мл или больше и/или концентрации свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с HSCT-TMA, при этом способ включает введение пациенту (например, в течение цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области CH3 Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser при остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или

больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 600 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 900 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 1200 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2700 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2400 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 600 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 600 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2700 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) один раз в день 1 в дозе 3000 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В одном варианте осуществления способы лечения, раскрытые в данном документе, дополнительно включают назначение мероприятий наилучшей поддерживающей терапии (BSC). Мероприятия BSC включают без ограничения трансфузионную поддержку, кортикостероиды, диализ и антигипертензивные лекарственные препараты.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом, и день 1 (например, цикла введения) представляет собой день через две недели или больше после введения пациенту последней дозы экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), например, TMA после HSCT, у пациента-человека, где эффективное количество предусматривает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента: (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от

20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 100 кг или больше; (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих HCDR₁₋₃, содержащие SEQ ID NO: 19, 18 и 3, и LCDR₁₋₃, содержащие SEQ ID NO: 4, 5 и 6, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения HSCT-TMA, например, TMA после HSCT, у пациента-человека, где антитело к C5 дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU. В частности, настоящее изобретение относится к применению эффективного количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, содержащего HCDR₁₋₃ и LCDR₁₋₃ равулизумаба, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения HSCT-TMA, например, TMA после HSCT у пациента-человека.

V. Исходы

В данном документе предусмотрены способы лечения HSCT-TMA у пациента, включающие введение пациенту антитела к C5. Симптомы HSCT-TMA включают без ограничения, например, микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению, повреждение эндотелия, повреждение почек, почечную недостаточность, серозит, легочную гипертензию и полиорганную недостаточность.

Пациенты, которых лечили в соответствии с описанными в данном документе способами, испытывают улучшение в отношении по меньшей мере одного признака HSCT-TMA. Лечение может приводить к по меньшей мере одному терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей, например, из снижения или устранения симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, повреждения эндотелия, повреждения почек, почечной недостаточности, серозита, легочной гипертензии и полиорганной недостаточности по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к (а) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, и (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне).

В другом варианте осуществления лечение приводит к (а) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне) и (d) по меньшей мере 50% снижению протеинурии по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления протеинурия представляет собой соотношение белок/креатинин, составляющее 0,5 мг/мг или больше.

В другом варианте осуществления лечение приводит к благоприятному гематологическому ответу.

В другом варианте осуществления лечение приводит к нормализации уровня LDH, устранению

потребности в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов и исчезновению шистоцитов.

В другом варианте осуществления лечение приводит к способности пациента поддерживать уровень гемоглобина, составляющий 8 г/дл или больше, без трансфузионной поддержки. В другом варианте осуществления лечение приводит к уровню гемоглобина, составляющему 8 г/дл или больше без трансфузионной поддержки.

В другом варианте осуществления лечение приводит к снижению уровня LDH, повышению количества тромбоцитов и/или повышению уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к нормальным уровням креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению в отношении

дисфункции органов, ассоциированной с ТМА, в выделительной, сердечно-сосудистой, легочной системах, ЦНС и/или ЖКТ по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к снижению нежелательных явлений.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в сторону нормальных уровней биомаркеров, ассоциированных с воспалением сосудов (например, расщепленного рецептора 1 фактора некроза опухоли [TNF-R1]), повреждением и/или активацией эндотелия (например, тромбомодулина и расщепленной молекулы 1 адгезии клеток сосудов [VCAM-1]), повреждением почек (например, цистатина С) и/или белками системы комплемента и продуктами пути активации системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению качества жизни по сравнению с исходным уровнем, которое оценивают посредством оценки качества жизни (например, с помощью инструментальной шкалы для оценки качества жизни (PedsQL) или опросника EQ-5D-5L). Иллюстративная оценка качества жизни представлена на **фиг. 4-10 и 15**.

В другом варианте осуществления уровни лактатдегидрогеназы (LDH) можно использовать для оценки восприимчивости к терапии. LDH является маркером внутрисосудистого гемолиза (Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 149:414-25, 2010; Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004; Parker, C. et al., Blood, 106:3699-709, 2005). Эритроциты содержат большие количества LDH, и сообщалось о корреляции между внеклеточным гемоглобином и концентрацией LDH в условиях *in vitro* (Van Lente, F. et al., Clin. Chem., 27:1453-5, 1981) и *in vivo* (Kato, G. et al., Blood, 107:2279-85, 2006). Последствия гемолиза не связаны с анемией (Hill, A. et al., Haematologica, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. et al., Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011). Концентрация LDH, полученная на исходном уровне, а затем периодически в течение периода лечения, является важным показателем гемолиза. Диапазон нормальных значений LDH составляет 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр).

Уровни LDH можно измерить с применением любого подходящего теста или анализа, таких как описанные Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2014. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of results. Концентрацию LDH можно измерять в различных образцах, полученных от пациента, в частности, в образцах сыворотки крови. Используемый в данном документе термин "образец" относится к биологическому материалу, полученному от субъекта. Хотя интерес представляет концентрация LDH в сыворотке крови, образцы можно получить и из других источников, в том числе, например, отдельных клеток, совокупностей клеток, тканей, опухолей, биологических жидкостей, биологических молекул или супернатантов или экстрактов любого из вышеперечисленных. Примеры включают ткань, удаленную в ходе биопсии, ткань, удаленную во время резекции, образцы крови, мочи, лимфатической

ткани, лимфатической жидкости, спинномозговой жидкости, слизи и кала. Используемый образец может варьироваться в зависимости от формата анализа, способа выявления и природы подлежащих анализу опухолей, тканей, клеток или экстрактов. Способы получения образцов известны из уровня техники и могут быть легко адаптированы для получения образца, совместимого с используемым способом.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечат в соответствии с раскрытыми способами, происходит снижение уровней LDH до уровней, соответствующих норме, или до значений в пределах 10% или в пределах 20% выше уровня, который считается нормальным (например, в пределах 105-333 МЕ/л). Например, у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, происходит снижение уровней LDH до нормальных уровней или до уровней в пределах 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или в пределах 50% ниже уровня, который считается уровнем ULN (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В одном варианте осуществления уровни LDH у пациента выше ULN в 1,5 раза или больше (уровень LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) до начала лечения.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, происходит изменение процента LDH по сравнению с исходным уровнем на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% или 60%.

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 175 мкг/мл или больше.

В одном варианте осуществления пациенты, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, характеризуются концентрацией свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

VI. Наборы и стандартные лекарственные формы

Также в данном документе предусмотрены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как равулизумаб или BNJ421, и фармацевтически

приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предшествующих способах. Наборы необязательно также могут содержать инструкции, например, содержать схемы введения, позволяющие практикующему специалисту (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию, содержащуюся в них, для введения композиции пациенту с HSCT-TMA. Набор также может содержать шприц.

Необязательно, наборы содержат несколько упаковок однократных доз фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для однократного введения в соответствии со способами, предусмотренными выше. Приборы или устройства, необходимые для введения фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций), также могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих определенное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления набор для лечения HSCT-TMA у пациента-ребенка содержит: (а) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг:

- (а) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (с) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг:

- (а) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (с) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 600 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг:

- (а) один раз в день 1 в дозе 900 мг;

- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 1200 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2700 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2400 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 600 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 600 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2700 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) один раз в день 1 в дозе 3000 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

Следующие примеры являются лишь иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку многие изменения и эквиваленты станут очевидными специалистам в данной области после прочтения настоящего изобретения. Содержимое всех литературных источников, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых во всей настоящей заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. Открытое одноклассовое многоцентровое исследование

равулизумаба фазы 3 в дополнение к наилучшей поддерживающей терапии у участников-детей (в возрасте от 1 месяца до менее 18 лет) с тромботической микроангиопатией (ТМА) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT)

Открытое однокрупное многоцентровое исследование проводят для оценки безопасности, эффективности, PK и PD равулизумаба (ULTOMIRIS®), вводимого посредством внутривенной (IV) инфузии участникам-детям с HSCT-TMA в возрасте от 1 месяца до менее 18 лет. Включены участники с HSCT-TMA, у которых ТМА сохраняется в течение по меньшей мере 72 часов после отмены или модификации любого триггерного для ТМА фактора и/или лечения любых основных триггерных состояний.

1. Цели

Первичной целью исследования является оценка эффективности равулизумаба вместе с наилучшей поддерживающей терапией (BSC) при лечении участников-детей с HSCT-TMA по ответу ТМА пациента на лечение в течение 26-недельного периода лечения. Ответ ТМА на лечение определяется как соответствие всем следующим критериям: (a) количество тромбоцитов, составляющее $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровень LDH, составляющий менее $1,5 \times \text{ULN}$, и отсутствие шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне), а также (c) по меньшей мере 50% снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем. Участники должны соответствовать каждому критерию ответа при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере 1 дня. Протеинурию определяют как соотношение белок/креатинин, составляющее 2 мг/мг или больше.

Одной из вторичных целей является определение характеристик ответа ТМА на лечение после лечения равулизумабом посредством определения следующего:

- a) времени до ответа ТМА на лечение (измеряемого в днях с дня 1 до первого дня, когда участник удовлетворяет всем критериям ответа ТМА на лечение);
- b) ответа ТМА на лечение на неделе 26 и на неделе 52;
- c) ответа и времени до ответа для каждого отдельного компонента ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения;
- d) гематологического ответа, определяемого как: количество тромбоцитов, составляющее $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, и уровень LDH, составляющий менее $1,5 \times \text{ULN}$, а также отсутствие шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне);
- e) время до гематологического ответа. Соответствие критерию должно быть оценено при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и при любом промежуточном измерении;
- f) ответ по уровню гемоглобина (способности поддерживать уровень гемоглобина,

составляющий 8 г/дл или больше, без трансфузионной поддержки: соответствие критерию должно быть оценено при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любом промежуточном измерении);

g) частичный ответ (участник соответствует 1 или больше, но не всем критериям ответа ТМА на лечение), и

h) потеря ответа ТМА на лечение (у участника достигается ответ ТМА на лечение, и при последующем визите он не соответствует критериям для 1 или нескольких компонентов ответа ТМА на лечение с подтверждением вторым лабораторным результатом с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа).

Дополнительные вторичные цели предусматривают оценку: а) улучшения в отношении дисфункции органов (изменения по сравнению с исходным уровнем дисфункции органов, ассоциированной с ТМА, в мочевыделительной системе, сердечно-сосудистой системе, дыхательной системе, ЦНС и ЖКТ через 6 месяцев и 1 год), б)

рецидива ТМА и продолжительности ответа (рецидива ТМА во время исследования (участник соответствует критериям диагноза ТМА после достижения ответа ТМА на лечение и продолжительности ответа ТМА на лечение), с) общей выживаемости (через 6 месяцев и 1 год), d) безрецидивной смертности (безрецидивной смертности (определяемой как смерть участника по любой причине во время исследования, за исключением смерти вследствие прогрессирования или рецидива основного заболевания) и е) ответа по количеству тромбоцитов (ответа по количеству тромбоцитов, определяемого как количество тромбоцитов, составляющее 100000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предыдущих 7 дней; соответствие критерию должно быть оценено при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и при любом промежуточном измерении).

Дополнительные цели предусматривают оценку фармакокинетики (PK)/фармакодинамики (PD) (например, изменений концентраций равулизумаба в сыворотке крови с течением времени, изменений концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени и изменений концентраций общего C5 в сыворотке крови с течением времени) и определение характеристик профиля безопасности равулизумаба вместе с BSC у участников-детей с HSCT-TMA (например, частоты АЕ, возникающих при лечении, и SAE, возникающих при лечении, изменений основных показателей жизненно важных функций и лабораторных параметров по сравнению с исходным уровнем, а также частоты образования ADA и оценку иммуногенности).

Исследовательские цели предусматривают оценку биомаркеров у участников-детей с HSCT-TMA (в исследовательских анализах биомаркеров оценивают изменения биомаркеров по сравнению с исходным уровнем, которые могут включать без ограничения маркеры воспаления сосудов, активации эндотелия, повреждения почек и нарушения регуляции системы комплемента), улучшения исходов QoL, сообщаемых пациентом, у участников-детей с HSCT-TMA (изменения QoL по сравнению с исходным уровнем, измеренного с помощью PedsQL), генетических мутаций пути активации

системы комплемента у участников-детей с HSCT TMA (частоты специфических мутаций, связанных с нарушением регуляции системы комплемента) и описание использования ресурсов здравоохранения у участников-детей с HSCT-TM ((1) количество, причина и продолжительность госпитализаций (включая пребывание в отделении интенсивной терапии), (2) количество и объем трансфузий RBC и тромбоцитов и (3) количество амбулаторных медицинских посещений (включая визиты врача или визиты в отделения неотложной медицинской помощи), а также основная причина).

2. Общий дизайн исследования

Данное исследование представляет собой открытое однокрупное многоцентровое исследование для оценки безопасности, эффективности, PK и PD равулизумаба, вводимого посредством внутривенной (IV) инфузии участникам-детям с HSCT-TMA в возрасте от 1 месяца до менее 18 лет. Обзор исследования представлен на **фиг. 1**. График визитов и оценок в ходе исследования до завершения 26-недельного периода лечения представлен на **фиг. 2**. График визитов и оценок в ходе исследования для периода последующего наблюдения представлен на **фиг. 3**.

Включены участники с HSCT-TMA, у которых TMA сохраняется в течение по меньшей мере 72 часов после отмены или модификации любого триггерного для TMA фактора и/или лечения любых основных триггерных состояний. Все участники получают наилучшую поддерживающую терапию (BSC) на протяжении всего исследования. Включены примерно 40 участников. Исследование состоит из 3 периодов: периода скрининга, составляющего до 7 дней, 26-недельного периода лечения и 26-недельного периода последующего наблюдения.

Участники получают нагрузочные дозы равулизумаба IV в день 1, день 5 и день 10 с последующим введением поддерживающих доз равулизумаба IV в день 15 и в последующий период один раз в 8 недель (q8w) для участников, вес которых составляет от 20 кг или больше, или один раз в 4 недели (q4w) для участников, вес которых составляет менее 20 кг. Первые 10 участников, подвергающихся лечению, получают равулизумаб согласно следующему режиму дозирования на основе веса посредством IV инфузии, как представлено в таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования

Вес ^a	Дозы нагрузочной фазы			Поддерживающие дозы
	День 1	День 5	День 10	Начиная с дня 15
от 5 до менее 10 кг	600 мг	300 мг	300 мг	300 мг q4w
от 10 до менее 20 кг	600 мг	300 мг	300 мг	600 мг q4w
от 20 до менее 30 кг	900 мг	300 мг	300 мг	2100 мг q8w
от 30 до менее 40 кг	1200 мг	300 мг	300 мг	2700 мг q8w
от 40 до менее 60 кг	2400 мг	600 мг	600 мг	3000 мг q8w
от 60 до менее 100 кг	2700 мг	900 мг	900 мг	3300 мг q8w

Вес ^a	Дозы нагрузочной фазы			Поддерживающие дозы
	День 1	День 5	День 10	Начиная с дня 15
100 кг или больше	3000 мг	900 мг	900 мг	3600 мг q8w

^a Дозирование на основе веса основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время предыдущего визита в ходе исследования.

Дополнительные дозы равулизумаба вводят после трансфузий эритроцитов (RBC) и/или тромбоцитов. Кроме того, введение дополнительных доз равулизумаба разрешено в каждом отдельном случае при явном клиническом ухудшении.

После завершения 26-недельного периода лечения все участники вступают в период последующего наблюдения и остаются в исследовании в течение 26 недель без дополнительного введения равулизумаба.

В случае клинической необходимости в длительном лечении (например, если участник начинает демонстрировать ответ ТМА на лечение в конце периода лечения) исследователь и медицинский монитор могут взаимно согласовать введение дополнительных доз в период последующего наблюдения на основании режима дозирования на основе веса.

Если участник соответствует критериям рецидива ТМА или потери ответа ТМА на лечение в течение периода последующего наблюдения, то участник может получить повторное лечение равулизумабом.

Для участников, которые выбывают из исследования, или участников, которым вводят равулизумаб в течение периода последующего наблюдения, последующий телефонный звонок по вопросам безопасности проводят через 8 недель после введения последней дозы равулизумаба, если 8 недель после введения последней дозы наступают позже даты визита при окончании исследования (EoS) или визита при досрочном прекращении участия в исследовании (ED).

3. Исследуемая популяция

В данное исследование включают примерно 40 участников-детей с HSCT-ТМА, подвергавшихся лечению. Участников включают в исследование и распределяют для лечения равулизумабом в примерно 50 исследовательских центров по всему миру. В исследование включают по меньшей мере 3 участника-японца.

а. Критерии включения

Участники являются подходящими для включения в исследование, только если они удовлетворяют всем следующим критериям.

1. Возраст участника должен составлять от 1 месяца до менее 18 лет на момент подписания информированного согласия или формы согласия несовершеннолетнего пациента;

2. Участники-дети, которые получали HSCT в течение последних 6 месяцев на момент скрининга;

3. Диагноз ТМА на основании одновременного соответствия всем следующим критериям.

- Тромбоцитопения de novo или рефрактерность к трансфузии тромбоцитов, где: тромбоцитопения de novo определяется как новое снижение количества тромбоцитов до 50000/мм³ или меньше, и рефрактерность к трансфузии определяется как неспособность повышения количества тромбоцитов через 10-60 минут после трансфузии превысить трансфузионный триггер, или повышение на менее чем $10 \times 10^9/\text{л}$ через 20-24 часа после трансфузии после по меньшей мере 2 трансфузий тромбоцитов

- анемия de novo (определяется как новое снижение уровня гемоглобина до 8 г/дл или меньше) или повышение потребностей в трансфузии (определяется как необходимость проведения более частых трансфузий для поддержания уровня гемоглобина, составляющего 8 г/дл или больше)

- любой из следующих маркеров гемолиза: уровень лактатдегидрогеназы, составляющий более $1,5 \times \text{ULN}$, или наличие шистоцитов в 2 или более полях зрения микроскопа при большом увеличении (HPF) в мазке периферической крови

- протеинурия по результатам анализа мочи в случайных образцах, где протеинурия определяется как соотношение белок/креатинин, составляющее 2 мг/мг или больше. Наличие протеинурии должно быть подтверждено повторным измерением (2 измерениями с интервалом в по меньшей мере 4 часа)

- наличие гипертензии определяется как: систолическое кровяное давление (SBP) и/или диастолическое кровяное давление (DBP), которое при повторном измерении соответствует 95-му перцентилю или больше для возраста, пола и роста;

4. У участников должна иметься HSCT-TMA, которая сохраняется в течение по меньшей мере 72 часов после начального контроля любого триггерного фактора/состояния (включая отмену или снижение дозы повреждающего фактора [например, CNI]; лечение любой основной инфекции или лечение основной GVHD);

5. Вес тела, составляющий 5 кг или больше при скрининге;

6. Для мужчин или женщин [использование противозачаточных средств мужчинами или женщинами должно соответствовать местным нормам касательно способов контрацепции для тех, кто участвует в клинических исследованиях. Участники мужского пола должны предоставить согласие на использование средств контрацепции, как подробно указано в протоколе, в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба и воздерживаться от донорства спермы в течение этого периода. Участница женского пола является подходящей для участия, если она не беременна, не кормит грудью и соответствует по меньшей мере одному из следующих условий: не является женщиной с детородным потенциалом (WOCBP) ИЛИ является WOCBP и использует высокоэффективный и приемлемый метод контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба. WOCBP должна иметь отрицательный результат анализа сыворотки крови на беременность при скрининге и

отрицательный результат анализа мочи на беременность перед введением первой дозы равулизумаба];

7. Участники должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций, если это клинически возможно, в соответствии с институциональными рекомендациями по восстановлению иммунитета после HSCT. Участники должны быть повторно вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae*, если это клинически возможно, в соответствии с институциональными рекомендациями по восстановлению иммунитета после HSCT. Всем участникам назначают ряд профилактических антибиотиков в соответствии с институциональными рекомендациями по профилактике посттрансплантационных инфекций, включая ряд антибиотиков против *N. meningitidis* в течение по меньшей мере 2 недель после вакцинации против менингококка. Участники, которые не могут получить менингококковую вакцину, получают ряд антибиотиков против *N. meningitidis* для профилактики в течение всего периода лечения и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба, и

8. Участники или их законный представитель должны быть способны предоставить подписанное информированное согласие или согласие несовершеннолетнего пациента, которые предусматривают соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия или согласия несовершеннолетнего пациента и в данном протоколе.

b. Критерии исключения

Участники исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из следующих критериев.

1. Известный семейный или приобретенный дефицит "дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом 1 типа, представителя 13" (ADAMTS13) (активность менее 5%);

2. Известный гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (ST-HUS), как продемонстрировано положительным результатом теста на шига-токсин или культуру бактерий, продуцирующих шига-токсин;

3. Положительный результат прямого теста Кумбса;

4. Диагноз или подозрение на диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (DIC) в соответствии с критериями оценки Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), представленными в Taylor et al., *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-1330 и таблицах 2-3 [ISTH используется только в случае участников с клиническим подозрением на DIC (например, обильное кровотечение на фоне злокачественного новообразования, тяжелой инфекции или сепсиса, акушерских осложнений, травмы). В случае явного DIC у участника должно иметься основное нарушение, о котором известно, что оно ассоциировано с явным DIC, для применения алгоритма];

5. Известная недостаточность костного мозга/трансплантата;

6. Диагноз веноокклюзионной болезни (VOD) в соответствии с критериями

Европейского общества специалистов по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), представленными в Corbacioglu S, et al., Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):138-145 и таблице 4;

7. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (HIV) (подтвержденная титром антител к HIV-1 или HIV-2 или задокументированными отрицательными результатами тестов на HIV-1/HIV-2 в течение 6 месяцев до скрининга);

8. Неустраненное заболевание, вызванное менингококками;

9. Наличие сепсиса (который лечили или не лечили) или подозрение на него в течение 7 дней до скрининга;

10. Беременность или кормление грудью;

11. Повышенная чувствительность к мышинным белкам или к 1 из вспомогательных веществ для равулизумаба;

12. Любое медицинское или психологическое состояние, которое, по мнению исследователя или компании Alexion, может приводить к повышению риска для участника в результате участия в исследовании или искажению результатов исследования;

13. Ранее получал лечение ингибитором системы комплемента или получает в настоящее время и

14. Участие в другом исследовании интервенционного лечения или применение любой экспериментальной терапии (за исключением применения одобренных в настоящее время лекарственных препаратов, которые исследуются отдельно или в комбинации для лечения основного заболевания; режима кондиционирования: профилактического лечения GVHD; профилактики инфекций или лечения посттрансплантационной инфекции) в течение 30 дней до начала введения равулизумаба в день 1 данного исследования или в течение 5 периодов полужизни исследуемого продукта, в зависимости от того, что больше.

Таблица 2. Критерии оценки Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH)

Переменная		Баллы
Количество тромбоцитов, клеток $\times 10^9/\text{л}$	100 или больше	0
	От 50 до менее 100	1
	Менее 50	2
Повышенные уровни маркера ^a , связанного с фибрином (например, D-димера, продуктов деградации фибрина)	Повышение отсутствует	0
	Умеренное повышение	2
	Значительное повышение	3
Пролонгированное РТ, секунды	Менее 3	0

Уровень фибриногена, г/л	От 3 до менее 6	1
	6 или больше	2
	1 или больше	0
	Менее 1	1

^a Используйте пороговые значения, применяемые в центральной лаборатории.

Таблица 3. Интерпретация Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH)

Показатель	Диагноз
Менее 5	Не свидетельствует о явном DIC, может представлять собой неявное DIC; повторите в течение следующих 1-2 дней и по мере необходимости клинически контролируйте
5 или больше	Соответствует явному DIC; лечите DIC по мере необходимости и повторяйте оценку ежедневно

Таблица 4. Критерии диагностики веноокклюзионной болезни (VOD) Европейского общества специалистов по трансплантации крови и костного мозга (EBMT)

Критерии
1. Нет ограничения по времени начала SOS/VOD 2. Наличие 2 или более из следующего (за исключением других потенциальных дифференциальных диагнозов): - необъяснимой изнурительной и рефрактерной к трансфузии тромбоцитопении (1 или больше замещений тромбоцитами с поправкой на вес/день для соблюдения институциональных рекомендаций по трансфузии). - Иначе необъяснимой прибавки веса в течение 3 последовательных дней, несмотря на применение диуретиков, или прибавки веса на более 5% по сравнению с исходным значением. - Гепатомегалии (лучше всего, если она подтверждена посредством визуализации [предлагаемая визуализация: ультрасонография, компьютерная томография или МРТ]) выше исходного значения. - Асцита (лучше всего, если он подтвержден посредством визуализации [предлагаемая визуализация: ультрасонография, компьютерная томография или МРТ]) выше исходного значения. - Повышения уровня билирубина по сравнению с исходным значением в течение 3 последовательных дней или уровня билирубина, составляющего 2 мг/дл или больше в течение 72 часов.

4. Исследуемое вмешательство

Исследуемое вмешательство определяется как любое(любые) исследовательское(исследовательские) вмешательство(вмешательства), зарегистрированный(зарегистрированные) продукт(продукты), плацебо или медицинское(медицинские) устройство(устройства), предназначенные для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования. Подробная информация касательно равулизумаба представлена в таблице 5.

Таблица 5. Равулизумаб

Название вмешательства	Равулизумаб
Тип	Биологический препарат
Лекарственная форма	Флакон
Концентрация(концентрации) единичной дозы	300 мг (10 мг/мл концентрированного раствора)
Уровень(уровни) дозы	Введение дозы на основе веса
Путь введения	IV инфузия
Применение	Экспериментальное
IMP или NIMP	IMP
Источник снабжения	Предоставляется централизованно компанией Alexion или подрядной производственной организацией
Упаковка и маркировка	Равулизумаб будет предоставлен в стеклянных флаконах, закупоренных пробкой из бутилкаучука, с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Равулизумаб будет поставляться в наборах и маркироваться в соответствии с требованиями страны.

Сокращения: IMP=исследуемый медицинский продукт; IV=внутривенный, NIMP=неисследуемый продукт.

В данном исследовании все участники получают наилучшую поддерживающую терапию (BSC) в качестве фоновой терапии. BSC определяется исследователем в соответствии с институциональными практиками и характеристиками участников. Мероприятия наилучшей поддерживающей терапии включают без ограничения трансфузионную поддержку, кортикостероиды, диализ и антигипертензивные лекарственные препараты.

Трансфузионная поддержка предоставляется в соответствии с институциональными рекомендациями и в зависимости от клинического состояния участника. В целом, трансфузионная поддержка рекомендуется в соответствии с

Объединенным профессиональным консультативным комитетом служб трансфузии крови и трансплантации тканей Соединенного Королевства (UK) (JAPC): (a) трансфузию эритроцитов следует рассматривать в случае участников с уровнем гемоглобина, составляющим 7 г/дл или меньше, или в случае участников с симптоматической анемией (например, одышкой и/или тахикардией) с уровнем гемоглобина, составляющим 8 г/дл или меньше, (b) профилактические трансфузии тромбоцитов должны предоставляться участникам по мере необходимости с трансфузионным триггером, составляющим $10 \times 10^9/\text{л}$, и (c) повышение порога трансфузии тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ оправдано в случае участников с лихорадкой и/или получающих терапию антибиотиками в связи с подозрением на бактериальную или грибковую инфекцию. Трансфузии RBC или тромбоцитов требуют дополнительных доз равулизумаба.

В ходе исследования разрешена поддерживающая терапия при основных состояниях (например, HSCT, GVHD). Разрешено применение одобренных в настоящее время лекарственных препаратов, которые исследуются отдельно или в комбинации для лечения основного заболевания, режима кондиционирования, режима предупреждения GVHD, лечения GVHD, профилактики инфекции или лечения инфекции. Другой сопутствующий лекарственный препарат может быть рассмотрен исследователем в каждом конкретном случае.

Запрещены следующие лекарственные препараты и терапия: (a) экулизумаб или другие средства, которые действуют на путь активации системы комплемента, (b) применение плазмообмена, (c) применение ритуксимаба, (d) иммуноглобулин для IV введения (Ig) (за исключением случаев, не связанных с медицинской необходимостью; например, гипергаммаглобулинемия), (d) дефибротид (за исключением участников с подтвержденной VOD, которая развивается в ходе исследования) и (e) применение любых экспериментальных вмешательств или средств терапии.

Адекватность предложенного режима дозирования подтверждается посредством первоначального анализа РК/PD у первых 10 участников, включенных в исследование. Если предложенный режим введения доз не приводит к ожидаемой степени ингибирования свободного C5, то режим дозирования модифицируется (увеличивается количество препарата) для последующих участников в соответствии с РК/PD данными.

Участники не получают никакого дополнительного лечения равулизумабом в качестве части протокола после завершения исследования или прекращения участия в исследовании. После завершения последнего визита участника в ходе исследования (т. е. визита при EoS или ED) участник возвращается к лечению под руководством своего лечащего врача.

5. Исследуемое вмешательство

В редких случаях участнику может потребоваться необратимое досрочное прекращение (окончательное прекращение) исследуемого вмешательства. Участники должны быть рассмотрены в отношении прекращения вмешательства, если во время исследования имеет место любое из следующего: (a) серьезная реакция

гиперчувствительности, (b) применение запрещенного лекарственного препарата, (c) беременность или запланированная беременность, или (d) исследователь считает, что это необходимо для участника. Если исследуемое вмешательство окончательно прекращено, следует приложить все усилия, чтобы участник продолжил визиты в ходе исследования в соответствии с графиком проведения мероприятий для последующего наблюдения в отношении безопасности. Если участник не согласен продолжать визиты в соответствии с графиком проведения мероприятий, должны быть завершены следующие активности: (1) оценки при досрочном прекращении участия в исследовании, указанные в графике проведения мероприятий, (2)

исследовательский центр должен осуществлять наблюдение за участником в течение по меньшей мере 8 недель после введения последней дозы равулизумаба посредством телефонного звонка в отношении безопасности для сбора информации о любых АЕ и/или сопутствующих лекарственных препаратах, и (3) должна быть собрана информация о статусе выживаемости через 6 месяцев и 1 год после введения первой дозы равулизумаба. Если статус выживаемости участника недоступен на момент прекращения участия в исследовании, исследовательские центры предпринимают попытки собрать данные по статусу (например, с помощью общедоступной информации или телефонного звонка).

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

6. Оценки и процедуры исследования

Проводили рассмотрение демографических параметров, включая возраст, пол, расу и этническую принадлежность. Релевантный медицинский анамнез участника, включая предшествующие и сопутствующие состояния/нарушения (включая диагноз ТМА), анамнез лечения и семейный анамнез соответствующих заболеваний, оценивается исследователем во время визита в ходе скрининга и документируется в первичных документах и CRF. Собранная информация включает способ трансплантации, происхождение гемопоэтических стволовых клеток, показания к трансплантации, анамнез предшествующей HSCT, режим кондиционирования, наличие GVHD (раздел 10.11), статус приживления трансплантата, любые другие осложнения трансплантации и любую другую соответствующую информацию о перитрансплантационном периоде.

Во время запланированных визитов для введения доз IV введение равулизумаба проводится после завершения всех других тестов и процедур, за исключением сбора образцов после введения дозы (PK/PD/биомаркеры). Дозирование на основе веса основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время предыдущего визита в ходе исследования.

Равулизумаб вводят посредством IV инфузии в соответствии с режимом дозирования в таблице 1. В случае клинической необходимости в длительном лечении

(например, если участник начинает демонстрировать ответ ТМА на лечение в конце периода лечения) исследователь и медицинский монитор могут взаимно согласовать введение дополнительных доз в период последующего наблюдения на основании режима дозирования на основе веса в таблице 1. При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. При любом незапланированном визите, при котором вводят равулизумаб, должны быть проведены следующие оценки: (a) анализ мочи на беременность (только для WOCBP), (b) сокращенное физикальное обследование, (c) сбор образцов крови для анализа PK/PD, (d) основные показатели жизненно важных функций, (e) клинические лабораторные тесты, (f) сбор образцов крови для оценки уровня C5b-9, (g) сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Введение дополнительных доз равулизумаба разрешено в течение периода лечения в соответствии с критериями, представленными в таблице 5.

Таблица 6. Введение дополнительных доз равулизумаба

Причина, соответствующая требованиям	Дополнительная доза равулизумаба
Участники, которые демонстрируют определенное клиническое ухудшение (т. е. 2 или более из следующего: удвоения уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем, повышения уровня LDH на более чем 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения количества тромбоцитов на более чем 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения уровня гемоглобина на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем, повышенной потребности в тромбоцитах или RBC в любое время)	В течение менее 2 недель с момента введения последней поддерживающей дозы Доза определяется после оценки и согласования исследователем и медицинским монитором В течение 2 недель или больше после введения последней поддерживающей дозы Может быть назначена поддерживающая доза на основе веса тела ^a
Участники, которые получают трансфузии RBC и/или тромбоцитов	Дополнительную дозу вводят на следующий день после 1 или более единиц трансфузий RBC или тромбоцитов. Дополнительные дозы не следует вводить в запланированные на регулярной основе дни введения доз. Дозирование на основе веса является следующим: от 5 до менее 10 кг=150 мг от 10 до менее 40 кг=300 мг

	40 кг или больше=600 мг Эта доза подтверждается во время анализа для подтверждения дозы и впоследствии при необходимости корректируется.
--	---

^a После оценки и одобрения исследователем и медицинским монитором компании Alexion

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы дополнительные незапланированные визиты. В ходе незапланированного визита, при котором вводят равулизумаб, должны быть проведены следующие оценки: (а) анализ мочи на беременность (только для WOCBP), (b) сокращенное физикальное обследование, (c) сбор образцов крови для анализа РК/PD, (d) основные показатели жизненно важных функций, (e) клинические лабораторные тесты, (f) сбор образцов крови для оценки уровня C5b-9 и (g) сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Ожидается, что участников будут лечить в течение 26-недельного периода лечения, а затем прекратят лечение в течение 26-недельного периода последующего наблюдения. Участник может получить повторное лечение равулизумабом, если он/она соответствует любому из следующих критериев в течение периода последующего наблюдения: (1) участник соответствует критериям рецидива ТМА, (2) участник соответствует критериям потери ответа ТМА на лечение, (3) исследователь считает, что участник потенциально получит пользу от повторного лечения, инициирует обсуждение с медицинским монитором и предоставляет обоснованное с медицинской точки зрения заключение. Если определено, что повторное лечение является необходимым, участник продолжает следовать графику проведения мероприятия согласно плану. Участник получает дозу равулизумаба на основе веса в соответствии с режимом дозирования, описанным в таблице 1.

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. В ходе незапланированного визита, при котором вводят равулизумаб, должны быть проведены следующие оценки: (а) анализ мочи на беременность (только для WOCBP), (b) сокращенное физикальное обследование, (c) сбор образцов крови для анализа РК/PD, (d) основные показатели жизненно важных функций, (e) клинические лабораторные тесты, (f) сбор образцов крови для оценки уровня C5b-9 и (g) сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Количество и объем трансфузий во время периода скрининга документируют в трансфузионном анамнезе CRF. Собранная информация включает дату трансфузии, количество единиц и объем каждого введенного компонента крови. Трансфузии во время исследования регистрируются в трансфузионной CRF. Собранная информация включает дату трансфузии, количество единиц и объем каждого введенного компонента крови.

Благодаря своему механизму действия применение равулизумаба приводит к повышению восприимчивости участника к инфекции, вызываемой *N. meningitidis*. Для

снижения риска инфекции участников вакцинируют против *N. meningitidis*, если это клинически возможно. Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка.

Поскольку HSCT приводит к иммуносупрессии вследствие абляционной терапии, введения сопутствующего лекарственного препарата или вследствие основного заболевания, титры антител, вырабатываемых благодаря вакцине, будут снижаться через 1-4 года после трансплантации, если пациент не ревакцинируется. Рекомендуется, чтобы исследовательские центры следовали релевантным руководствам по восстановлению иммунитета или местным практическим руководствам по восстановлению иммунитета для повторной вакцинации участников, которые подверглись HSCT.

Участникам вводят профилактические антибиотики от менингококковой инфекции в течение по меньшей мере 2 недель после вакцинации. Вакцинация может быть недостаточной для предупреждения менингококковой инфекции. Следует учитывать официальное руководство и местную практику в отношении соответствующего применения профилактических антибактериальных средств. Все участники подвергаются мониторингу в отношении ранних признаков менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками. Участники, которые не могут быть вакцинированы, должны получать антибиотики для профилактики в течение всего периода лечения равулизумабом и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба.

Если клинически возможно, участников также вакцинируют против Hib и *S. pneumoniae* в соответствии с соответствующими рекомендациями по восстановлению иммунитета, а участники, которые подверглись HSCT, должны быть повторно вакцинированы. Участники, которые не могут быть вакцинированы, должны получать антибиотики для профилактики в течение всего периода лечения равулизумабом и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба.

7. Оценки эффективности

Лабораторные оценки для определения ответа ТМА на лечение выполняют в соответствии с графиком проведения мероприятий и оценивают в соответствии с предварительно определенными критериями ответа ТМА на лечение. Для оценки времени до ответа ТМА на лечение, частичного ответа ТМА на лечение, утраты ответа ТМА на лечение и рецидива ТМА проводят соответствующие клинические лабораторные оценки в соответствии с таблицей 7 и графиком проведения мероприятий и оценивают в отношении предварительно определенных критериев ответа ТМА на лечение.

Таблица 7. Лабораторные оценки безопасности, требуемые согласно протоколу

Лабораторные оценки	Параметры
---------------------	-----------

Лабораторные оценки	Параметры
Гематологические показатели	Количество тромбоцитов Фракция незрелых тромбоцитов Количество эритроцитов Гемоглобин (включая свободный гемоглобин) Гематокрит Показатели RBC (средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин) Процент ретикулоцитов Ширина распределения RBC Количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой (включая ранние клетки-предшественники) Гаптоглобин Морфология RBC (мазок периферической крови); в частности наличие шистоцитов
Панель свертывания крови	INR PT APTT D-димер Фибриноген
Клинический биохимический анализ крови ^a	Функциональные печеночные пробы: - ALT - AST - ALP - Альбумин - Общий белок - Соотношение A/G (соотношение альбумин/глобулин) - Билирубин (общий, прямой и непрямой) - GGT - Глюкоза (не натощак) - LDH ☐ Функция почек: - Анионная разница - Бикарбонат - Азот мочевины крови

Лабораторные оценки	Параметры
	- Кальций - Хлорид - Креатинин - Магний - Фосфор - Калий - Натрий - Мочевая кислота Другие клинические биохимические параметры: - Амилаза - С-реактивный белок - Липаза - Тропонин I - Фактор фон Виллебранда
Клинический анализ мочи/биохимический анализ мочи	Альбумин Билирубин Кровь Цвет Креатинин Глюкоза Кетоны Нитрит pH Белок Удельный вес Уробилиноген
Другие специфические тесты, для исследования	Антитело к HIV (HIV-1 и HIV-2) Активность ADAMTS13 Скрининг ST-HUS (например, иммуноферментный анализ на шига-токсин/ПЦР с образцом кала/посев кала/ректальный мазок) Тест Кумбса, прямой Анализ сыворотки крови или мочи на беременность по

Лабораторные оценки	Параметры
	уровню хорионического гонадотропина человека (при необходимости для WOCBP)^a Иммуногенность (ADA) РК в сыворотке крови PD в сыворотке крови (общий и свободный C5) Исследовательские биомаркеры Растворимый C5b-9 Генетическое тестирование (цельная кровь и буккальный мазок)

^a Анализ сыворотки крови на беременность при визите в ходе скрининга и визите в конце исследования/визите при досрочном прекращении участия в исследовании и локальный анализ мочи на беременность в любое другое время, как указано в SoA

Сокращения: ADA=антитела к лекарственному средству; ADAMTS13=дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом типа 1, представитель 13; ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; APTT=активированное частичное тромбопластиновое время; AST=аспартаттрансаминаза; C5=компонент 5 системы комплемента; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; HIV=вирус иммунодефицита человека; INR=международное нормализованное отношение; LDH=лактатдегидрогеназа; ПЦР=полимеразная цепная реакция; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; RBC=эритроцит; SoA=график(графики) проведения мероприятий; ST-HUS=гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином; WOCBP=женщина с детородным потенциалом.

Информацию о статусе выживаемости участников постоянно собирают во время исследования. Собирают информацию о любых случаях смерти и причинах смерти, произошедшей во время исследования.

Для участников описывается изменение дисфункции органов по сравнению с исходным уровнем (поражение органов-мишеней, т. е. мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, дыхательной системы, системы ЖКТ). Параметры, представленные в таблице 8, оцениваются во временные точки, указанные в графике проведения мероприятий.

Таблица 8. Клинические параметры

Почечная дисфункция: состояние почек оценивают посредством измерения соотношения белок/креатинин, уровня креатинина в сыворотке крови и расчета расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR). Для участников, которым требуется диализ, регистрируют изменение необходимости диализа по сравнению с исходным уровнем.
--

Поражение сердца и легких: получают рентгенограммы грудной клетки, электрокардиограмму (ЭКГ) и осуществляют эхокардиографию для оценки наличия признаков поражения легких и сердечно-сосудистой системы (включая без ограничения легочную гипертензию, плевральный выпот и отек легких). Кроме того, в CRF участника регистрируют использование любой искусственной вентиляции легких или дыхательной поддержки наряду с сопутствующей оксиметрией.
Гипертензию оценивают посредством измерения кровяного давления при каждом визите в качестве части сбора данных об основных показателях жизненно важных функций и анализируют сопутствующие лекарственные препараты для контроля гипертензии.
Поражение центральной нервной системы: участников оценивают при каждом визите в отношении признаков синдрома устойчивой обратимой энцефалопатии (PRES), включая головную боль, спутанность сознания, потерю зрения и судорожные припадки. При подозрении на PRES проводят подтверждающую магнитно-резонансную визуализацию (МРТ).
Поражение желудочно-кишечного тракта: участников оценивают в отношении признаков и симптомов поражения ЖКТ (например, диареи, рвоты, боли и кровотечения). Частота и оцененный объем кровотечения в ЖКТ будут зарегистрированы в CRF участника.

8. Оценки безопасности

Полное физикальное обследование включает, как минимум, оценки следующих органов/систем органов: кожи, головы, ушей, глаз, носа, горла, шеи, лимфатических узлов, грудной клетки, сердца, живота, конечностей, скелетно-мышечной системы и неврологического состояния. Сокращенное физикальное обследование включает, как минимум, релевантное обследование системы организма, основанное на заключении исследователя и симптомах участника. Исследователи обращают особое внимание на клинические признаки, связанные с перенесенными серьезными заболеваниями. Также измеряют и регистрируют вес и рост.

Дополнительные физикальные обследования проводят по медицинским показаниям во время исследования.

Температуру в ротовой полости (°C или °F), частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, систолическое и диастолическое кровяное давление (мм рт. ст.) и пульсоксиметрию оценивают при скрининге и при каждом последующем визите в ходе исследования. Измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений оценивают у участника в сидячем положении с применением полностью автоматизированного устройства. Не автоматизированные методики используются только в том случае, если автоматизированное устройство недоступно.

Измерению кровяного давления и частоты сердечных сокращений предшествуют по меньшей мере 5 минут отдыха участника в спокойной обстановке без отвлекающих факторов. В идеале для измерений для каждого участника используется одна и та же рука. Данные по насыщению O₂ (%) собирают с применением пульсоксиметрии. Данные по основным показателям жизненно важных функций собирают до введения дозы и после введения дозы в ходе визитов для введения доз равулизумаба.

Для определения частоты сердечных сокращений, интервалов PR, QRS, QT и QTc (интервал QT будет скорректирован с учетом частоты сердечных сокращений с использованием формулы Фредерика [QTcF]) проводят однократные ЭКГ в 12 отведениях. Участники должны лежать на спине в течение примерно 5-10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ. Исследователь или соисследователь несет ответственность за просмотр ЭКГ для оценки того, находятся ли результаты ЭКГ в пределах нормы, и определения клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF.

Как заднепередние, так и боковые рентгенограммы грудной клетки получают, когда участник осуществляет полный вдох во временные точки, указанные в SoA. Исследователь или уполномоченный соисследователь отвечает за рассмотрение рентгенограмм для оценки клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF. Особое внимание следует уделить определению того, присутствуют ли признаки поражения легких или сердечно-сосудистой системы (включая без ограничения легочную гипертензию, плевральный выпот и отек легких).

Трансторакальную эхокардиографию проводят согласно графику проведения мероприятий. Исследователь или уполномоченный соисследователь отвечает за рассмотрение эхокардиограммы для оценки клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF. Особое внимание следует уделить определению того, присутствуют ли признаки легочной гипертензии (дисфункция правого желудочка, трикуспидальная регургитация) или серозита (перикардальный выпот).

Если у участника имеются симптомы PRES при включении в исследование или симптомы развиваются во время исследования, то выполняют MPT для поиска двусторонних аномалий белого вещества в сосудистых бассейнах, соответствующих PRES. Если наличие PRES подтверждается, то MPT выполняют после устранения симптомов и при визите при EoS/ED. Во время исследования можно проводить дополнительные процедуры MPT.

Все лабораторные тесты со значениями, считающимися клинически значимо аномальными во время участия в исследовании или в течение 8 недель после введения последней дозы исследуемого вмешательства, повторяются до тех пор, пока значения не вернутся к норме или исходному уровню или перестанут считаться клинически значимыми исследователем или медицинским монитором. Если такие значения не

возвращаются к нормальному/исходному уровню в течение периода времени, который исследователь считает обоснованным, то должна быть идентифицирована этиология. Все лабораторные оценки, требуемые согласно протоколу, проводят в соответствии с лабораторным руководством и графиком проведения мероприятий. Если лабораторные значения не определенных в протоколе лабораторных оценок, выполненных в местной лаборатории учреждения, требуют изменения лечения участника или считаются исследователем клинически значимыми (например, серьезное нежелательное явление (SAE) или нежелательное явление (AE) или модификация дозы), то результаты регистрируются в первичном документе.

Тестирование на наличие вируса иммунодефицита человека HIV-1 и HIV-2 требуется от всех участников до включения в исследование. Достаточным является документально подтвержденный анамнез отрицательных результатов тестов на HIV-1 и HIV-2 в течение 6 месяцев до скрининга. HIV-положительные участники не включаются в исследование.

Тестирование на беременность осуществляется, как описано в графике проведения мероприятий. Данные по беременности участниц женского пола и супругов женщин/партнеров участников мужского пола собирают и отслеживают с момента подписания ICF/формы согласия несовершеннолетнего пациента до тех пор, пока не станет известен исход беременности, даже если участница прекращает участие в исследовании или отказывается от участия в исследовании. Любая участница женского пола, забеременевшая во время участия в исследовании, прекращает выполнение исследуемого вмешательства. Беременность не считается AE, за исключением случаев, когда имеется подозрение, что исследуемое вмешательство могло повлиять на эффективность противозачаточного препарата. Однако осложнения беременности и аномальные исходы беременности представляют собой AE и могут соответствовать критериям SAE (например, внематочная беременность, самопроизвольный аборт, внутриутробная гибель плода, неонатальная смерть или врожденная аномалия). Аборты по желанию пациенток без осложнений не следует регистрировать как AE.

Регистрируют предшествующие лекарственные препараты и/или вакцины (включая витамины, растительные препараты и те, которые обсуждаются в критериях исключения и процедурах (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургическое вмешательство/биопсия или физиотерапия), которые участник получает или воздействию которых подвергается в течение 30 дней до введения первой дозы равулизумаба в день 1.

Сопутствующие лекарственные препараты (включая любой лекарственный препарат, витамин, растительный препарат или добавку) и процедуры представляют собой лекарственные препараты и процедуры, которые получали после начала IV инфузии равулизумаба в день 1. Они предусматривают любые лекарственные препараты и процедуры для поддерживающей терапии, профилактику антибиотиками, профилактику или лечение GVHD и вакцинации. При каждом визите в ходе исследования участников опрашивают о любом новом лекарственном препарате или немедикаментозных средствах

терапии или изменениях в сопутствующих лекарственных препаратах и немедикаментозных средствах терапии по сравнению с прошлым визитом. Любой сопутствующий лекарственный препарат, который считается необходимым для ухода за участником во время исследования или для лечения любого АЕ, вместе с любыми другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в качестве запрещенных лекарственных препаратов, может быть введен по усмотрению исследователя.

Данные, касающиеся трансфузии компонентов крови, должны быть зарегистрированы на странице CRF, включая дату трансфузии, тип вводимого компонента крови, количество единиц и объем.

9. Оценки безопасности

Нежелательное явление (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у участника, временно ассоциированное с применением исследуемого вмешательства, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым вмешательством. Таким образом, АЕ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание (новое или обострившееся), временно ассоциированное с использованием исследуемого вмешательства. Явления, которые соответствуют определению АЕ, представлены в таблице 9. Явления, которые не соответствуют определению АЕ, представлены в таблице 10.

Таблица 9. Явления, которые соответствуют определению АЕ

Любые аномальные результаты лабораторных анализов (гематологические показатели, клинический биохимический анализ крови или анализ мочи) или другие оценки безопасности (например, ЭКГ, процедуры радиографического сканирования, измерения основных показателей жизненно важных функций), в том числе те, которые ухудшаются по сравнению с исходным уровнем, считаются клинически значимыми согласно медицинскому и научному мнению исследователя (т. е. не связанными с прогрессированием основного заболевания).
Обострение хронического или перемежающегося уже имеющегося состояния, включая также увеличение частоты и/или интенсивности состояния.
Новые состояния, выявленные или диагностированные после осуществления исследуемого вмешательства, даже если они могли присутствовать до начала исследования.
Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемого лекарственного взаимодействия.
Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемой передозировки либо исследуемого вмешательства, либо сопутствующего лекарственного препарата.

Передозировка как таковая не регистрируется как АЕ/SAE, за исключением случаев преднамеренной передозировки с возможным суицидальным намерением/намерением причинения себе вреда. Такие передозировки регистрируют независимо от последствий.

"Отсутствие эффективности" или "отсутствие ожидаемого фармакологического действия" как таковые не регистрируются как АЕ или SAE. Такие случаи фиксируются при оценках эффективности. Однако признаки, симптомы и/или клинические последствия, возникающие в результате отсутствия эффективности, регистрируются как АЕ или SAE, если они соответствуют определению АЕ или SAE.

Таблица 10. Явления, которые не соответствуют определению АЕ

Медицинская или хирургическая процедура (например, эндоскопия, аппендэктомия): состояние, которое приводит к процедуре, является АЕ. Ситуации, в которых не возникло неблагоприятного медицинского явления (например, госпитализации для планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до подписания ICF, поступления в стационар по социальным причинам или для удобства).

Ожидаемые ежедневные колебания ранее существовавшего(существовавших) заболевания(заболеваний) или состояния(состояний), присутствующие или выявленные в начале исследования, которые не ухудшаются.

Ошибка при приеме лекарственного препарата (включая преднамеренное неправильное применение, злоупотребление и передозировку продукта) или применение, отличное от того, что определено в протоколе, не считается АЕ, за исключением случаев возникновения неблагоприятного медицинского явления в результате ошибки при приеме лекарственного препарата.

Случаи беременности, которые возникают во время воздействия исследуемого вмешательства на мать или отца, следует регистрировать в течение 24 часов с момента уведомления исследователя/исследовательского центра. Данные об исходе для плода и кормлении грудью будут собраны для нормативной отчетности и оценки безопасности.

Любые клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований или другие аномальные оценки безопасности, которые ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

Любые клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований или другие аномальные оценки безопасности, которые ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

Изучаемое заболевание/нарушение или ожидаемое прогрессирование, признаки или

симптомы изучаемого заболевания/нарушения, если только они не являются более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

Ситуации, в которых не происходило неблагоприятное медицинское явление (поступление в госпиталь по социальным причинам/по соображениям удобства).

Если явление не представляет собой АЕ в соответствии с приведенным выше определением, то оно не может представлять собой серьезное нежелательное явление (SAE), даже если соответствует критериям серьезных состояний (например, госпитализация вследствие признаков/симптомов исследуемого заболевания, смерть вследствие прогрессирования заболевания). SAE определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозе приводит к одному из явлений, представленных в таблице 11.

Таблица 11. Определение SAE

1. Приводит к смерти
2. Опасно для жизни Термин "опасное для жизни" в определении "серьезный" относится к явлению, при котором участник был подвержен риску смерти во время явления. Он не относится к явлению, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.
3. Требуется госпитализация пациента в стационар или продления текущей госпитализации Как правило, госпитализация означает, что участник был задержан (обычно с пребыванием по меньшей мере одну ночь) в больнице или отделении экстренной медицинской помощи для наблюдения и/или лечения, которые не были бы уместны в кабинете врача или в амбулаторных условиях. Осложнения, которые возникают во время госпитализации, представляют собой АЕ. Если осложнение приводит к продлению госпитализации или соответствует любым другим серьезным критериям, то явление является серьезным. При наличии сомнений относительно того, имела ли место "госпитализация" или была ли она необходима, АЕ следует считать серьезным. Госпитализация для планового лечения ранее существовавшего состояния, которое не ухудшилось по сравнению с исходным уровнем, не считается АЕ.
4. Приводит к постоянной инвалидизации/недееспособности Термин "инвалидизация" означает существенное нарушение способности человека выполнять нормальные жизненные функции. Это определение не предназначено для включения событий относительно небольшого медицинского значения, таких как неосложненная головная боль, тошнота, рвота, диарея, грипп и случайная травма (например, растяжение связок лодыжки), которые

могут мешать или препятствовать повседневным жизненным функциям, но не представляют собой существенного нарушения.

5. Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект

6. Другие ситуации:

Следует руководствоваться медицинским или научным суждением при принятии решения о необходимости сообщения о SAE в других ситуациях, таких как важные медицинские явления, которые не могут быть непосредственно опасными для жизни или приводить к смерти или госпитализации, но могут подвергать участника опасности или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из других исходов, перечисленных в определении выше. Эти явления обычно следует считать серьезными.

Примеры таких явлений включают инвазивные или злокачественные виды рака, интенсивное лечение в отделении неотложной медицинской помощи или дома при аллергическом бронхоспазме, дискразии крови или судороги, которые не приводят к госпитализации, или развитие зависимости от лекарственного средства или злоупотребление лекарственным средством.

Предполагаемая неожиданная серьезная побочная реакция (SUSAR) определяется как серьезное явление, которое не приведено в брошюре исследователя и которое исследователь определяет как связанное с исследуемым продуктом или процедурой. Раздел 21 Свода федеральных правил США (CFR) 312.32 и Директива Европейского Союза о клинических испытаниях 2001/20/EC, а также соответствующие подробные руководства или национальные нормативные требования в участвующих странах требуют предоставления отчетов о SUSAR. О предполагаемых непредвиденных серьезных побочных реакциях сообщается в национальный компетентный орган и IRB/IEC, при необходимости.

О всех АЕ сообщается исследователю или квалифицированному уполномоченному лицу участником (или, при необходимости, опекуном, замещающим его лицом или законным представителем участника). Исследователь и любые квалифицированные уполномоченные лица несут ответственность за выявление, документирование и регистрацию явлений, которые соответствуют определению АЕ или SAE, и продолжают нести ответственность за отслеживание АЕ, которые являются серьезными, считаются связанными с исследуемым вмешательством или процедурами исследования, или которые вызвали досрочное прекращение участником осуществления исследуемого вмешательства.

Информацию о всех АЕ и SAE собирают с момента подписания формы ICF/согласия несовершеннолетнего пациента до визита при ED/EoS или через 8 недель после введения последней дозы равулизумаба (в зависимости от того, что произойдет

позже). Все SAE регистрируются и о них сообщается немедленно, и ни при каких обстоятельствах это не должно превышать 24 часа. Исследователи не обязаны активно искать данные по АЕ или SAE после завершения участия в исследовании.

После первоначального отчета о АЕ/SAE от исследователя требуется активное последующее наблюдение за каждым участником при последующих визитах/контактах. Все SAE отслеживаются до устранения, стабилизации, объяснения явления иным образом или потери участника для последующего наблюдения. Для данного исследования любая доза равулизумаба, превышающая ту, которая определена в протоколе, будет считаться передозировкой.

Передозировки представляют собой ошибки при приеме лекарственного препарата, которые не считаются АЕ, за исключением случаев, когда в результате передозировки возникает неблагоприятное медицинское явление.

Для регистрации и последующего наблюдения в отношении АЕ и/или SAE оценивается интенсивность. Явление определяется как "серьезное", если оно соответствует по меньшей мере одному из предварительно определенных исходов, как описано в определении SAE, а не тогда, когда оно оценивается как серьезное. Исследователь осуществляет оценку интенсивности каждого АЕ и SAE, о которых сообщалось во время исследования, и относит их к одной из следующих категорий согласно СТСАЕ версии 5.0 Национального института рака, опубликованным 27 ноября 2017 г.: (а) степень 1: легкая (осведомленность о признаке или симптоме, но легкая его переносимость), (b) степень 2: умеренная (дискомфорт, достаточный для того, чтобы воспрепятствовать выполнению обычных видов деятельности), (с) степень 3: тяжелая (приводит к недееспособности, с неспособностью выполнять обычные виды деятельности), (d) степень 4: опасная для жизни или (е) степень 5: смертельная.

Исследователь обязан оценить взаимосвязь между исследуемым вмешательством и каждым случаем каждого АЕ или SAE. Оценка исследователем причинно-следственной связи должна быть предоставлена для всех АЕ (как несерьезных, так и серьезных). Эта оценка должна быть зарегистрирована в CRF и в любых дополнительных формах соответствующим образом. Определения для оценок причинно-следственной связи являются следующими:

(а) не связанные: отсутствие обоснованной возможности того, что исследуемое вмешательство вызвало АЕ. АЕ характеризуется более вероятной альтернативной этиологией; оно может быть связано с основным или сопутствующим заболеванием, осложнениями, одновременно проводимыми процедурами лечения или эффектами другого одновременно принимаемого лекарственного средства. Явление не характеризуется обоснованной временной связью с осуществлением исследуемого вмешательства

(b) связанные: наличие обоснованной возможности того, что исследуемое вмешательство вызвало АЕ. АЕ характеризуется временной связью с осуществлением исследуемого вмешательства. Явление не характеризуется вероятной альтернативной

этиологией. Явление соответствует известному фармацевтическому профилю исследуемого вмешательства. Наблюдается улучшение при прекращении воздействия и/или повторное появление при повторном воздействии.

Исследователь использует клиническую оценку для определения связи. Рассматриваются и исследуются альтернативные причины, такие как основное(основные) заболевание(заболевания), сопутствующая терапия и другие факторы риска, а также временная связь явления с осуществлением исследуемого вмешательства. Исследователь также обращается к брошюре исследователя (IB) и/или информации о продукте для зарегистрированных продуктов при своей оценке. Для каждого AE/SAE исследователь должен документировать в медицинских записях, что он/она рассмотрел(рассмотрела) AE/SAE и дал(дала) оценку причинно-следственной связи. Могут иметь место ситуации, при которых произошло SAE, а у исследователя имеется минимальная информация для включения в первоначальный отчет компании Alexion. Однако очень важно, чтобы исследователь всегда осуществлял оценку причинно-следственной связи для каждого явления до первоначальной передачи данных о SAE в компанию Alexion. Исследователь может изменить свое мнение о причинно-следственной связи в свете последующей информации и отправить последующий отчет о SAE с обновленной оценкой причинно-следственной связи. Оценка причинно-следственной связи является одним из критериев, используемых при определении требований к нормативной отчетности.

Образцы крови собирают для определения концентраций равулизумаба в сыворотке крови, свободного C5 и общего C5 во временные точки, указанные в графике проведения мероприятий. Время отбора образцов может быть изменено в ходе исследования на основании новых доступных данных (например, для получения данных ближе ко времени достижения пиковых концентраций в плазме крови) для обеспечения надлежащего мониторинга. Образцы, собранные для анализов РК/PD, также можно использовать для оценки аспектов безопасности или эффективности, связанных с проблемами, возникающими во время или после исследования.

Для всех участников, получающих равулизумаб, образцы крови для оценки РК и PD перед введением дозы собирают в течение 90 минут перед введением равулизумаба во время визитов, указанных в графике проведения мероприятий. Образец крови перед введением дозы можно взять посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы крови для оценки РК и PD после введения дозы собирают в течение 60 минут после завершения инфузии равулизумаба. Образцы крови после введения дозы берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. Образцы крови для оценок РК/PD во время визита без введения дозы можно собирать в любое время во время визита. В случае незапланированного визита образцы крови для оценок РК и PD собирают так быстро, как только возможно. Образцы для оценок РК и PD до и после введения дозы собирают для всех вводимых дополнительных доз равулизумаба. В случае повышения веса участника от менее 20 кг (введение равулизумаба q4w) до 20 кг или больше (введение равулизумаба q8w)

изменение интервала между введением доз с q4w на q8w происходит только в день 15, 71 или 127.

Для участников, которые подписывают дополнительное необязательное согласие, образцы цельной крови и буккального мазка для исследовательских генетических оценок могут/будут собираться во временной точке, указанной в графике проведения мероприятий. Исследовательские генетические оценки можно проводить для изучения генетических вариантов в генах, которые могут быть ассоциированы с нарушением регуляции системы комплемента или метаболизмом или эффективностью равулизумаба.

Образцы крови и мочи для исследования биомаркеров собирают у всех участников во временные точки, указанные в графике проведения мероприятий. По возможности сбор образцов биомаркеров во время исследования, включая образцы, собранные в течение периода скрининга, проводится до того, как участник получит трансфузии или диализ. Биомаркеры измеряют и включают без ограничения оценки следующего: (1) воспаления сосудов (например, расщепленный рецептор 1 фактора некроза опухоли [TNF-R1]), (2) повреждения и/или активации эндотелия (например, тромбомодулин и расщепленная молекула 1 адгезии клеток сосудов [VCAM-1]), (3) повреждения почек (например, цистатин С) и (4) белков системы комплемента и продуктов пути активации системы комплемента.

Уровни антител к лекарственному средству, представляющему собой равулизумаб, оценивают в образцах сыворотки крови, собранных перед введением дозы (в течение 90 минут до начала IV инфузии равулизумаба) у всех участников во временные точки, указанные в графике оценок. Кроме того, образцы сыворотки крови также должны быть собраны во время последнего визита у участников, которые досрочно прекратили введение равулизумаба или вышли из исследования. Образцы сыворотки крови подвергают скринингу в отношении антител, связывающихся с равулизумабом, и будет зарегистрирован титр подтвержденных положительных образцов. Другие анализы можно выполнять для дополнительной характеристики иммуногенности равулизумаба.

Выявление и характеристику антител к равулизумабу выполняют с применением валидированного метода анализа. Образцы, собранные для выявления антител к равулизумабу, также оценивают в отношении концентрации равулизумаба в сыворотке крови, чтобы можно было интерпретировать данные по антителам. Образцы, подтвержденные как положительные по антителам, дополнительно оценивают в отношении титра антител и присутствия нейтрализующих антител.

Общие основные шкалы педиатрического инструментария для оценки качества жизни (PedsQL) 4.0 представляют собой многомерные самоотчеты детей и стандартизированные инструменты для прокси-отчетов родителей для измерения качества жизни (QoL), связанного со здоровьем, у детей и подростков в возрасте 2-18 лет.

Образец PedsQL представлен на **фиг. 4-10**. PedsQL используют перед выполнением других процедур исследования во время визита в ходе исследования (только для участников в возрасте 2 года или старше).

10. Статистические аспекты

В данное исследование включают примерно 40 участников. Этот размер выборки считается подходящим для получения полной информации по безопасности и необходимого уровня точности для запланированной оценки. Предполагая, что доля участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение, составляет 50%, при 40 участниках будет получен 95% CI для доли ответа с полушириной примерно 16%. Группы для анализа определены в таблице 12.

Таблица 12. Группы для анализа

Группа для анализа	Описание
Группа, включенная в исследование	Все участники, предоставившие согласие, соответствующие критериям включения в исследование.
Группа для анализа безопасности	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба.
Вся группа для анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба.
Группа для фармакокинетического и фармакодинамического анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, и у которых имеются поддающиеся оценке фармакокинетические или фармакодинамические данные.
Группа для анализа согласно протоколу	Будет определена в плане статистического анализа.

Анализы эффективности выполняют во всей группе для анализа (FAS). Анализ первичной конечной точки эффективности, а также анализы отобранных вторичных конечных точек также выполняют в группе для анализа согласно протоколу. Анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности. Фармакокинетические и PD анализы проводят для всех участников, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, и у которых имеются поддающиеся оценке данные по РК и/или PD.

Статистические методы, описанные в данном разделе, дополнительно совершенствуют в отдельном плане статистического анализа (SAP). Обобщенные статистические показатели пересчитывают и отображают по визитам, где это применимо, и согласно факторам стратификации, когда это уместно. Описательная статистика для непрерывных переменных минимально предусматривает количество участников, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, медиану и максимум. Для категориальных переменных представляют частоты и проценты. При необходимости предоставляют графические отображения. Анализы выполняют с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше.

Анализы первичной конечной точки выполняют по подгруппам, включая без ограничения наличие GVHD, географическую область и вес на исходном уровне. Более

подробная информация представлена в SAP.

Первичной конечной точкой эффективности является ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения.

Участники должны соответствовать каждому критерию ответа ТМА на лечение при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере одного дня для классификации как соответствующие первичной конечной точке эффективности.

Первичный анализ состоит из оценки доли пациентов с ТМА, отвечающих на лечение, среди участников, которых лечили равулизумабом. Его выполняют посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов с ТМА, отвечающих на лечение, среди участников, которых лечили равулизумабом. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Что касается времени до достижения ответа ТМА на лечение, участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время, когда у них достигается ответ ТМА на лечение, и подвергаются цензурированию во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение. Кумулятивную частоту ответа ТМА на лечение оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI.

В дополнение к первичному анализу ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения ответ ТМА на лечение также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех участников. Данный анализ предусматривает важные временные точки, такие как неделя 26 и неделя 52.

Ответ на каждый отдельный компонент ответа) ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Эти ответы также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня.

Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе

представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех участников.

Время до достижения ответа для каждого критерия ответа ТМА на лечение оценивают отдельно. Участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, по определенному критерию во время их ответа по этому критерию и подвергаются цензурированию во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение.

Кумулятивную частоту ответа по критерию, представляющему интерес, оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI.

В случае гематологического ответа участники должны соответствовать каждому критерию ответа при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере одного дня для классификации как соответствующие данной конечной точке эффективности. Гематологический ответ в течение 26-недельного периода лечения обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Ответ также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня.

Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех участников.

Что касается времени до достижения гематологического ответа, участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время, когда у них достигается ответ, и подвергаются цензурированию во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение. Кумулятивную частоту гематологического ответа оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI.

Для ответа по уровню гемоглобина должны быть соблюдены следующие критерии: уровень гемоглобина, составляющий 8 г/дл или больше, без необходимости в трансфузиях

RBC. Участники должны соответствовать этому критерию при 2 отдельных оценках, проведенных с интервалом по меньшей мере 28 дней и при любом промежуточном измерении, и они не должны получать трансфузию RBC в течение этого периода.

Поддержание уровня гемоглобина в течение 26-недельного периода лечения обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Ответ также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех участников.

Гематологические параметры (гемоглобин, тромбоциты, LDH и шистоциты) обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем.

Частичный ответ ТМА на лечение (участник соответствует 1 или более, но не всем критериям ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Он предусматривает отдельные представления для участников со следующим: 1) ответ только на 1 компонент; 2) ответ на по меньшей мере 1, но не на все компоненты, и 3) ответ на по меньшей мере 2, но не на все компоненты.

Частичный ответ ТМА на лечение также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня.

Влияние лечения на дисфункцию органов оценивают в следующих системах органов-мишеней: выделительной, сердечно-сосудистой, ЦНС, дыхательной и ЖКТ.

Параметры функции почек (соотношение белок/креатинин, креатинин в сыворотке крови и eGFR) обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем.

Для участников, которым требуется диализ, обобщают изменение необходимости диализа по сравнению с исходным уровнем. В анализе представляют количество и долю участников, которым требуется диализ, с течением времени. Предусмотрен 2-сторонний 95% CI для доли участников. Участник считается не нуждающимся в диализе в

определенной временной точке после исходного уровня, если он не проходил диализ в течение по меньшей мере 5 дней до этой временной точки.

Обобщают наличие легочной гипертензии, плеврального выпота, отека легких и перикардального выпота. В анализе представляют количество и долю участников с любым из этих состояний с течением времени. Предусмотрен 2-сторонний 95% CI для доли участников.

Кроме того, обобщают применение любой искусственной вентиляции легких или дыхательной поддержки и изменения с течением времени.

Гипертензию оценивают посредством измерения кровяного давления при каждом визите в качестве части сбора основных показателей жизненно важных функций и оценки в соответствии с таблицами перцентилей по возрасту, полу и росту, а также с оценкой применения любых сопутствующих лекарственных препаратов для контроля гипертензии. Наличие гипертензии обобщают посредством представления количества и доли участников, у которых гипертензивный статус меняется от исходного уровня к визитам после исходного уровня. Выбранные параметры эхокардиографии обобщают с течением времени.

Наличие синдрома устойчивой обратимой энцефалопатии (PRES) обобщают посредством представления количества и доли участников со сдвигами в наличии статуса PRES от исходного уровня к визитам после исходного уровня.

Признаки и симптомы поражения ЖКТ, такие как диарея, рвота, боль и кровотечение, будут обобщены. В анализе представляют количество и долю участников с любым из этих состояний с течением времени.

Также обобщают частоту и оцененный объем кровотечения в ЖКТ.

Среди участников, у которых будет достигнут ответ ТМА на лечение, рецидив ТМА (участник соответствует критериям диагноза ТМА после достижения ответа ТМА на лечение) обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли участников с рецидивом ТМА. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

В анализе обобщается время до рецидива ТМА с момента ответа. Участники подвергаются цензурированию в момент окончания их доступного периода последующего наблюдения, если у них отсутствовал рецидив. Получают кривую кумулятивного распределения Каплана-Мейера. В соответствующей сводной таблице представлены первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени до рецидива ТМА.

Утрата ответа происходит, когда у участника достигается ответ ТМА на лечение и он не соответствует критериям одного или нескольких компонентов ответа ТМА на лечение при последующем визите (необходимо подтвердить вторым лабораторным результатом с интервалом по меньшей мере 24 часа). Участников, которые достигают утраты ответа, обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли участников с потерей ответа ТМА на лечение. CI основан на точных доверительных

границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Продолжительность ответа оценивают посредством анализа времени до потери ответа ТМА на лечение с момента ответа. Участники подвергаются цензурированию в момент окончания их доступного периода последующего наблюдения, если у них отсутствовала утрата ответа. Получают кривую кумулятивного распределения Каплана-Мейера. В соответствующей сводной таблице представлены первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени до утраты ответа ТМА на лечение.

Время выживания оценивают как количество дней от начала лечения до наступления смерти. Участники, которые выживают, подвергаются цензурированию при последнем доступном последующем наблюдении. Получают кривую кумулятивного распределения Каплана-Мейера. В соответствующей сводной таблице представлены первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени выживания.

Безрецидивная смертность определяется как смерть участника по любой причине во время исследования, за исключением смерти вследствие прогрессирования или рецидива основного заболевания.

Кумулятивную частоту безрецидивных смертей оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть случаи смерти, связанные с рецидивом, как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI. Субъекты, у которых не произошло безрецидивной смерти, подвергаются цензурированию справа при последнем доступном последующем наблюдении.

Для ответа по количеству тромбоцитов должны быть соблюдены следующие критерии: Количество тромбоцитов, составляющее 100000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней. Участники должны соответствовать этому критерию при 2 отдельных оценках, проведенных с интервалом по меньшей мере 28 дней и при любом промежуточном измерении, и они не должны получать трансфузию в течение этого периода. Поддержание количества тромбоцитов на уровне 100000/мм³ или больше в течение 26-недельного периода лечения обобщают посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Ответ также обобщают с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех участников, включенных в исследование.

Поскольку это оценочное исследование, множественность сравнений не учитывается.

Все анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности.

Определения АЕ приведены в таблице 13.

Таблица 13. Определения АЕ

АЕ до лечения: любое АЕ, которое начинается после предоставления информированного согласия/согласия несовершеннолетнего пациента, но до первой инфузии равулизумаба.
АЕ до лечения: любое АЕ, которое начинается после предоставления информированного согласия/согласия несовершеннолетнего пациента, но до первой инфузии равулизумаба.
АЕ до лечения: любое АЕ, которое начинается после предоставления информированного согласия/согласия несовершеннолетнего пациента, но до первой инфузии равулизумаба. АЕ, возникающее во время лечения (TEAE): любое АЕ, которое начинается во время или после начала первой инфузии равулизумаба.
SAE, возникающее во время лечения (TESAE): TEAE, которое является серьезным.

Обобщают частоту TEAE, TEAE, приводящих к прекращению участия в исследовании, TEAE, приводящих к прекращению исследуемого лечения, TEAE, связанных с лекарственным средством, TEAE во время введения равулизумаба и SAE. Все АЕ кодируют с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 22 или выше и обобщают по классу систем органов (SOC) и предпочтительному термину в целом, по степени тяжести и по отношению к лечению. Для каждого участника предоставляют подробные перечни TEAE, SAE, родственных TEAE, TEAE во время введения равулизумаба, TEAE, приводящих к прекращению участия в исследовании, и TEAE, приводящих к прекращению исследуемого лечения.

Клинически значимые неблагоприятные изменения результатов физикального обследования по сравнению с исходным уровнем будут классифицировать как АЕ и анализировать соответствующим образом. Основные показатели жизненно важных функций описательно обобщают во временных точках на исходном уровне и после исходного уровня, а также по изменениям по сравнению с исходным уровнем.

Наблюдаемые значения и изменения по сравнению с исходным уровнем в биохимическом анализе крови, гематологических показателях и анализе мочи описательно обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня. Для лабораторных результатов, которые могут быть классифицированы как нормальные, низкие или высокие на основании значений в нормальном диапазоне, отклонения от исходного уровня в классификации обобщают для всех визитов в ходе исследования.

Для каждого участника предоставляют перечни данных по параметрам ЭКГ.

Электрокардиограммы оценивают и обобщают как нормальные, аномальные и клинически незначимые или аномальные и клинически значимые. Для результатов ЭКГ представляют сдвиг от исходного уровня к наихудшей во всем исследовании таблице с результатами ЭКГ. Наблюдаемые значения и изменение по сравнению с исходным уровнем интервалов ЭКГ (PR, RR, QT и QTc) описательно обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня. Интервал QT корректируют по частоте сердечных сокращений с использованием QTcF.

Частоту и титры ADA к равулизумабу представляют в каждой временной точке после исходного уровня в табличном формате. Кроме того, любые образцы, подтвержденные как положительные по ADA, тестируют в отношении титра антител и присутствия нейтрализующих антител к равулизумабу.

Индивидуальные данные по PK/PD собирают для всех участников.

Строят графики зависимости средней концентрации равулизумаба в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики зависимости концентрации в сыворотке крови от времени для отдельных участников. Фактическое введение дозы и время отбора образцов используют для всех расчетов. Описательную статистику рассчитывают для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости.

PD эффекты равулизумаба оценивают посредством оценки абсолютных значений и изменений и процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного C5 в сыворотке крови и общего C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Описательную статистику рассчитывают для PD данных в каждый момент отбора образцов, при необходимости.

Для анализов исследовательских биомаркеров представляют обобщенную статистику для наблюдаемых значений, изменения и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем. Взаимосвязь между концентрацией равулизумаба и исследовательскими биомаркерами или корреляцию между клинической пользой и основными исследовательскими биомаркерами оценивают посредством графического отображения. Можно проводить исследовательский анализ и определение потенциальных взаимосвязей между клиническими исходами, PK/PD, генетическим профилем и уровнями биомаркеров, и результаты при оценке обобщают.

Качество жизни оценивают с использованием PedsQL для участников в возрасте 2 года или старше. Шкалы (физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование и школьное функционирование), обобщенные баллы (психосоциальное здоровье и физическое здоровье) и общий балл по шкале рассчитывают по инструкции к инструменту. Обработку отсутствующих пунктов также осуществляют согласно инструкциям: если отсутствует более половины пунктов по любой шкале, балл по шкале не подсчитывается.

Шкалы, обобщенные баллы и общий балл по шкале обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной

статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем.

Госпитализации обобщают в таблице, в которой представлены количество и доля участников, нуждающихся в госпитализации, а также количество госпитализаций, продолжительность и причина госпитализации. Кроме того, обобщают количество и долю участников, нуждающихся в повторном поступлении в стационар вследствие ТМА, и количество повторных поступлений в стационар вследствие ТМА.

Потребности в трансфузии обобщают посредством представления количества и доли участников, нуждающихся в трансфузиях RBC и/или тромбоцитов, а также количества трансфузий.

Амбулаторные медицинские посещения обобщают посредством представления количества и доли участников, нуждающихся в визитах к врачу или в отделение неотложной медицинской помощи, а также основной причины.

Исследовательские генетические оценки можно выполнять для исследования генетических вариантов в генах, которые, как известно, ассоциированы с HSCT-ТМА, а также для идентификации новых генетических вариантов, ассоциированных с HSCT-ТМА, нарушением регуляции системы комплемента или метаболизмом или эффективностью равулизумаба.

Ранний анализ данных по РК/PD начинают, когда 10-й участник завершает визит 5 в день 21. Все данные по РК и уровню свободного C5, собранные у всех участников к тому времени, анализируют для подтверждения адекватности начального режима дозирования для достижения полного ингибирования C5. При необходимости режим дозирования корректируют.

Анализ первичной конечной точки проводят в промежуточной временной точке, когда за всеми участниками наблюдают в течение 26-недельного периода лечения с начала исследуемого лечения или прекращения начального 26-недельного периода лечения. В SAP более подробно описывают запланированный анализ. Окончательный анализ в ходе исследования проводят в конце исследования.

ПРИМЕР 2. Открытое рандомизированное многоцентровое исследование равулизумаба фазы 3 у взрослых участников и участников-подростков с тромботической микроангиопатией (ТМА) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT)

Проводят двухстадийное открытое рандомизированное многоцентровое исследование равулизумаба у участников-подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) и взрослых участников с HSCT-ТМА.

1. Цели

Первичной целью исследования является оценка эффективности комбинации равулизумаба вместе с BSC по сравнению с только BSC при лечении взрослых участников и участников-подростков с HSCT-ТМА по ответу пациента с ТМА на лечение. Ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения, где ответ ТМА

на лечение определяется как соответствие всем следующим критериям: (а) количество тромбоцитов, составляющее 50000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровень LDH, составляющий менее $1,5 \times \text{ULN}$, и отсутствие шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне), а также (с) по меньшей мере 50% снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем. Протеинурию определяют как соотношение белок/креатинин, составляющее 0,5 мг/мг или больше. Участники должны соответствовать каждому критерию ответа при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере одного дня.

Вторичная цель предусматривает определение характеристик ответа ТМА на лечение после лечения равулизумабом, оцениваемых по: (а) времени до достижения ответа ТМА на лечение, измеряемому в днях с дня 1 до первого дня, когда участник удовлетворяет всем критериям ответа ТМА на лечение; (b) ответу ТМА на лечение на неделе 26 и на неделе 52; (с) ответу и времени до достижения ответа для каждого отдельного компонента ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного рандомизированного периода лечения; (d) гематологическому ответу, определяемому как количество тромбоцитов, составляющее 50000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, и уровень LDH менее $1,5 \times \text{ULN}$ и отсутствие шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне); (е) времени до гематологического ответа; (f) ответу по уровню гемоглобина (способности поддерживать уровень гемоглобина, составляющий 8 г/дл или больше, без трансфузионной поддержки); (g) частичному ответу (участник соответствует 1 или более, но не всем критериям ответа ТМА на лечение) и (h) утрате ответа ТМА на лечение (у участника достигается ответ ТМА на лечение, и при последующем визите он не соответствует критериям для одного или нескольких компонентов ответа ТМА на лечение с подтверждением вторым лабораторным результатом через по меньшей мере 24 часа).

Дополнительные вторичные цели предусматривают оценку: (а) улучшения в отношении дисфункции органов (изменения по сравнению с исходным уровнем дисфункции органов, ассоциированной с ТМА, в мочевыделительной системе, сердечно-сосудистой системе, дыхательной системе, ЦНС и ЖКТ через 6 месяцев и 1 год), (b) рецидива ТМА и продолжительности ответа (рецидив ТМА во время исследования (участник соответствует критериям диагноза ТМА после достижения ответа ТМА на лечение) и продолжительности ответа ТМА на лечение), (с) общей выживаемости (через 6 месяцев и 1 год), (d) безрецидивной смертности (определяемой как смерть участника по любой причине во время исследования, за исключением смерти вследствие прогрессирования основного заболевания или рецидива) и (е) ответа по количеству тромбоцитов (ответ по количеству тромбоцитов определяется как количество тромбоцитов, составляющее 100000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней). Соответствие критерию должно быть оценено при 2

отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и при любом промежуточном измерении.

Фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки предусматривают оценку PK/PD равулизумаба у взрослых участников и участников-подростков с HSCT-TMA (например, посредством определения концентраций равулизумаба в сыворотке крови с течением времени, концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени и концентраций общего C5 в сыворотке крови с течением времени).

Цели в отношении безопасности предусматривают определение характеристик профиля безопасности равулизумаба у взрослых участников и участников-подростков с HSCT-TMA (например, посредством определения частоты АЕ, возникающих во время лечения, и SAE, возникающих во время лечения, изменений основных показателей жизненно-важных функций и лабораторных параметров по сравнению с исходным уровнем, а также частоты ADA и оценки иммуногенности).

2. Общий дизайн исследования

Данное исследование представляет собой двухстадийное открытое рандомизированное многоцентровое исследование равулизумаба у участников-подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) и взрослых участников с HSCT-TMA. Обзор исследования представлен на **фиг. 11**. График проведения мероприятий для периода скрининга и лечения (участники стадии 1 и стадии 2) представлен на **фиг. 12**. График проведения мероприятий для периода лечения (участники, которые получают экстренную терапию равулизумабом) представлен на **фиг. 13**. График проведения мероприятий для периода последующего наблюдения представлен на **фиг. 14**.

На стадии 1 подтверждают режим дозирования для пациентов с HSCT-TMA. На стадии 2 участников рандомизируют для получения либо равулизумаба вместе с наилучшей поддерживающей терапией (BSC), либо только BSC. Подходящими участниками для включения в исследование являются взрослые и подростки, которые получали HSCT в течение 6 месяцев до скрининга, и впоследствии у них развилась TMA, которая не устраняется в течение 72 часов после отмены или корректировки любого лекарственного препарата, ассоциированного с TMA, и/или лечения любого ассоциированного основного триггерного состояния.

В исследование включают примерно 184 участника. Они включают 10 участников в стадии 1 и 174 участника в стадии 2 (в том числе по меньшей мере 5 участников-японцев).

Исследование проводят в две стадии: стадия подтверждения дозы (стадия 1) у 10 участников, за которой следует стадия рандомизированного лечения (стадия 2) после подтверждения адекватного режима дозирования на стадии 1. Для всех включенных участников (участников стадии 1 и стадии 2) исследование состоит из 3 периодов: периода скрининга, составляющего до 7 дней; 26-недельного периода лечения и 26-недельного периода последующего наблюдения. Все участники получают BSC на протяжении исследования или так долго, как исследователь сочтет необходимым.

Во время стадии 1 все участники получают равулизумаб вместе с BSC. Во время стадии 2 участников рандомизируют в соотношении 1:1 для получения либо равулизумаба вместе с BSC, либо только BSC. Для каждого участника ожидаемая продолжительность участия в исследовании составляет до 53 недель. Она предусматривает период скрининга (до 1 недели), период лечения (26 недель) и период последующего наблюдения (26 недель). При необходимости через 8 недель после введения последней дозы равулизумаба проводят телефонный звонок с целью последующего наблюдения в отношении безопасности. Ожидается, что продолжительность исследования будет больше для участников, которые получают экстренную терапию равулизумабом, поскольку они будут получать равулизумаб в течение 26 недель с последующим 26-недельным периодом последующего наблюдения после принятия решения о назначении экстренной терапии равулизумабом.

10 участников, включенных в стадию 1, получают равулизумаб согласно следующему режиму дозирования на основе веса посредством внутривенной (IV) инфузии:

Таблица 14. Дозирование равулизумаба

Вес ^a	Дозы нагрузочной фазы			Поддерживающие дозы Начиная с дня 15
	День 1	День 5	День 10	
от 30 до менее 40 кг	1200 мг	300 мг	300 мг	2700 мг q8w
от 40 до менее 60 кг	2400 мг	600 мг	600 мг	3000 мг q8w
от 60 до менее 100 кг	2700 мг	900 мг	900 мг	3300 мг q8w
100 кг или больше	3000 мг	900 мг	900 мг	3600 мг q8w

^a Дозирование на основе веса основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время предыдущего визита в ходе исследования.

Сокращения: q8w=один раз в 8 недель.

Для участников стадии 1 анализируют данные по РК и данные по свободному компоненту системы комплемента 5 (C5), собранные в течение первых 21 дня, для подтверждения адекватности начального режима дозирования для достижения полного ингибирования C5. Этот анализ может привести к модификации режима дозирования, который используется на стадии 2. При необходимости дополнительные участники могут быть включены в стадию 1 либо до анализа (например, если распределение первоначальных 10 не является оптимальным), либо после анализа, если режим дозирования не может быть подтвержден.

После оценки подтверждения дозы на стадии 1 примерно 174 участника включают в стадию 2. На стадии 2 участников рандомизируют в день 1 в соотношении 1:1 для получения либо равулизумаба вместе с BSC, либо только BSC. Разрешенные мероприятия BSC включают без ограничения трансфузионную поддержку, гемодинамическую поддержку, заместительную почечную терапию и продолжение лечения любой ассоциированной патологии. Во время этого исследования лечение другими ингибиторами системы комплемента не допускается. Участников, рандомизированных в группу лечения равулизумабом вместе с BSC, лечат посредством IV введения равулизумаба в течение 26 недель. Режим дозирования равулизумаба на стадии 2 представляет собой либо первоначальный режим дозирования (см. выше), либо модифицированный режим дозирования (на основании анализов, проведенных на стадии 1).

Рандомизацию стратифицируют на исходном уровне на стадии 2 в зависимости от географической области (Восточная Азия и остальной мир) и статуса реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD) при скрининге (отсутствие GVHD, GVHD степени I-II или GVHD степени III-IV). Критерии, установленные EBMT, Национальными институтами здравоохранения (NIH) и Центром международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) (Schoemans HM, et al., Bone Marrow Transplant. 2018;53(11):1401-1415), представлены в таблице 15 и используются для оценки степени GVHD в данном исследовании.

Таблица 15. Классификация GVHD по степени

Степень	
I	Сыпь на 50% или меньше поверхности кожи, без поражения печени или кишечника
II	Сыпь на более чем 50% поверхности кожи, уровень билирубина 2-3 мг/дл или диарея с объемом стула 500-1000 мл/день или постоянная тошнота
III	Уровень билирубина 3-15 мг/дл или кишечная стадия 2-4, диарея с объемом стула более 1000 мл/день или сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее
IV	Генерализованная эритродермия с буллезным образованием или уровень билирубина более 15 мг/дл
Не применимо	Острая GVHD присутствует, но не может быть оценена

После завершения 26-недельного периода лечения все участники вступают в период последующего наблюдения и остаются в исследовании в течение 26 недель без дополнительного введения равулизумаба. В случае клинической необходимости в длительном лечении (например, если участник начинает демонстрировать ответ ТМА на лечение в конце периода лечения) исследователь и медицинский монитор могут взаимно

согласовать введение дополнительных доз в период последующего наблюдения на основании режима дозирования на основе веса.

Для участников, которые получают равулизумаб и выбывают из исследования, или участников, которым вводили равулизумаб в течение периода последующего наблюдения, последующий телефонный звонок по вопросам безопасности проводят через 8 недель после введения последней дозы равулизумаба, если эта дата наступает позже даты визита при окончании исследования (EoS).

Если участник, который получал лечение равулизумабом на любой стадии, соответствует критериям рецидива ТМА или утраты ответа ТМА на лечение в течение периода последующего наблюдения, то участник может получить повторное лечение равулизумабом.

Оценка раннего заключения об отсутствии ответа (на основании клинического ухудшения или отсутствия улучшения) проводится для обеих групп лечения, и ранним отсутствием ответа считается, если участник соответствует определенным критериям клинического ухудшения или отсутствия улучшения через 21 день после начала лечения. Экстренная терапия равулизумабом разрешена для участников, отнесенных к пациентам, не отвечающим на лечение с ранним отсутствием ответа, которых рандомизируют в группу лечения с применением только BSC. Эти участники вступают в 26-недельный период лечения равулизумабом, за которым следует 26-недельный период последующего наблюдения после того, как было принято решение о назначении экстренной терапии равулизумабом.

3. Исследуемая популяция

В исследование включают примерно 184 участника. Они включают 10 участников в стадии 1 и 174 участника в стадии 2 (в том числе по меньшей мере 5 участников-японцев).

Участники являются подходящими для включения в исследование, только если они удовлетворяют всем следующим критериям.

1. Возраст участника должен составлять 12 лет или больше на момент подписания формы информированного согласия (ICF) или формы согласия несовершеннолетнего пациента;

2. Взрослые участники и участники-подростки, которые получали HSCT в течение последних 6 месяцев на момент скрининга;

3. Диагноз ТМА на основании одновременного соответствия всем следующим критериям. (a) Тромбоцитопения *de novo* или рефрактерность к трансфузии тромбоцитов, где

тромбоцитопения *de novo* определяется как новое снижение количества тромбоцитов до $50000/\text{мм}^3$ или меньше, и рефрактерность к трансфузии определяется как неспособность повышения количества тромбоцитов через 10-60 минут после трансфузии превысить трансфузионный триггер, или повышение на менее чем $10 \times 10^9/\text{л}$ через 20-24 часа после трансфузии после по меньшей мере 2 трансфузий тромбоцитов, (b) анемия *de*

ново (определяется как новое снижение уровня гемоглобина до 8 г/дл или меньше) или повышение потребностей в трансфузии (определяется как необходимость проведения более частых трансфузий для поддержания уровня гемоглобина, составляющего 8 г/дл или больше), (с) любой из следующих маркеров гемолиза: уровень LDH более $1,5 \times \text{ULN}$ или наличие шистоцитов в 2 или более полях зрения микроскопа при большом увеличении (HPF) в мазке периферической крови, (d) протеинурия по результатам анализа мочи, где протеинурия определяется как соотношение белок/креатинин, составляющее 0,5 мг/мг или больше. Наличие протеинурии должно быть подтверждено повторным измерением (2 измерениями с интервалом по меньшей мере 4 часа); (е) наличие гипертензии определяется как наличие любого из 3 состояний: систолического давления, составляющего 139 мм рт. ст. или больше, или диастолического давления более 80 мм рт. ст. при 2 последовательных измерениях с интервалом по меньшей мере 1 час; потребности в новом антигипертензивном лекарственном препарате после HSCT (для участника, не получающего антигипертензивный лекарственный препарат до HSCT), или, в случае участников с основным гипертензивным заболеванием, изменения их антигипертензивного режима или добавления новых антигипертензивных средств, необходимых для лечения гипертензии;

4. У участников должна иметься HSCT-TMA, которая сохраняется, несмотря на начальный контроль любого триггерного состояния (сохраняется в течение по меньшей мере 72 часов после контроля триггерного фактора/состояния): отмены или снижения дозы повреждающего фактора (например, CNI); лечения любой основной инфекции или лечения основной GVHD);

5. Вес тела, составляющий 30 кг или больше при скрининге;

6. Мужчина или женщина. Использование противозачаточных средств мужчинами или женщинами соответствует местным нормам касательно способов контрацепции для тех, кто участвует в клинических исследованиях.

Участники мужского пола согласны на использование средств контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба и воздерживаться от донорства спермы в течение этого периода.

Участница женского пола является подходящей для участия, если она не беременна, не кормит грудью и соответствует по меньшей мере одному из следующих условий: не является женщиной с детородным потенциалом (WOCBP) или является WOCBP и использует высокоэффективный и приемлемый метод контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба.

WOCBP должна иметь отрицательный результат анализа сыворотки крови на беременность при скрининге и отрицательный результат анализа мочи на беременность перед введением первой дозы равулизумаба;

7. Участники должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций,

если это клинически возможно, в соответствии с институциональными рекомендациями по восстановлению иммунитета после HSCT. Участники в возрасте менее 18 лет должны быть повторно вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae*, если это клинически возможно, в соответствии с институциональными рекомендациями по восстановлению иммунитета после HSCT. Всем участникам назначают ряд профилактических антибиотиков в соответствии с институциональными рекомендациями по профилактике посттрансплантационных инфекций, включая ряд антибиотиков против *N. meningitidis* в течение по меньшей мере 2 недель после вакцинации против менингококка. Участники, которые не могут получить менингококковую вакцину, должны получать ряд антибиотиков против *N. meningitidis* для профилактики в течение всего периода лечения и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба, и

8. Способность предоставить подписанное информированное согласие или согласие несовершеннолетнего пациента.

Участники исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из следующих критериев.

1. Известный семейный или приобретенный дефицит "дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом 1 типа, представителя 13" (ADAMTS13) (активность менее 5%);

2. Известный гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (ST-HUS), как продемонстрировано положительным результатом теста на шига-токсин или культуру бактерий, продуцирующих шига-токсин;

3. Положительный результат прямого теста Кумбса;

4. Диагноз или подозрение на диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (DIC) в соответствии с критериями оценки Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), представленными в Taylor et al., *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-1330 и таблицах 2-3;

5. Известная недостаточность костного мозга/трансплантата;

6. Диагноз веноокклюзионной болезни (VOD), независимо от степени тяжести, в соответствии с критериями Европейского общества специалистов по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), представленными в Mohty M, et al., *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):906-912 и в таблице 16;

7. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (HIV) (подтвержденная титром антител к HIV-1 или HIV-2 или задокументированными отрицательными результатами тестов на HIV-1/HIV-2 в течение 6 месяцев до скрининга);

8. Неустраненное заболевание, вызванное менингококками;

9. Наличие сепсиса (который лечили или не лечили) или подозрение на него в течение 7 дней до скрининга;

10. Беременность или кормление грудью;

11. Повышенная чувствительность к мышинным белкам или к 1 из вспомогательных

веществ для равулизумаба;

12. Любое медицинское или психологическое состояние, которое, по мнению исследователя или спонсора, может приводить к повышению риска для участника в результате участия в исследовании или искажению результатов исследования;

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

14. Участие в другом исследовании интервенционного лечения или применение любой экспериментальной терапии (за исключением применения одобренных в настоящее время лекарственных препаратов, которые исследуются отдельно или в комбинации для лечения основного заболевания; режима кондиционирования: профилактического лечения GVHD; профилактики инфекций или лечения посттрансплантационной инфекции) в течение 30 дней до начала введения равулизумаба в день 1 данного исследования или в течение 5 периодов полужизни исследуемого продукта, в зависимости от того, что больше.

Таблица 16. Критерии VOD согласно EBMT для взрослых

	Легкая ^a	Умеренная ^a	Тяжелая	Очень тяжелая (MOD/MOF ^b)
Время с момента проявления первых клинических симптомов SOS/VOD ^c	Более 7 дней	5-7 дней	4 дня или меньше	Любое время
Билирубин (мг/дл)	от 2 или больше до менее 3	от 3 или больше до менее 5	от 5 или больше до менее 8	8 или больше
Билирубин (мкмоль/л)	от 34 или больше до менее 51	от 51 или больше до менее 85	от 85 или больше до менее 136	136 или больше
Кинетика билирубина	Удвоение в течение 48 часов			
Трансаминазы	2 × норма или меньше	от более 2 до 5 × норма или меньше	от более 5 до 8 × норма или меньше	Более 8 × норма
Повышение веса	Менее 5%	от 5% или больше до менее 10%	от 5% или больше до менее 10%	10% или больше

Функция почек	Менее 1,2 × BAT	от 1,2 или больше до менее 1,5 × BAT	от 1,5 или больше до менее 2 × BAT	2 × BAT или больше или другие признаки MOD/MOF
---------------	--------------------	---	---	---

Сокращения: BAT=исходный уровень при трансплантации; MOD=полиорганная дисфункция; MOF=полиорганная недостаточность; SOS=синдром синусоидальной обструкции; VOD=веноокклюзионная болезнь.

Участники принадлежат к категории, которая соответствует 2 критериям или больше. Если участники соответствуют 2 критериям или больше в 2 разных категориях, они должны быть отнесены к наиболее тяжелой категории. Повышение веса участников на от 5% или больше до менее 10% по умолчанию считается критерием SOS/VOD тяжелой степени; однако, если участники не соответствуют другим критериям SOS/VOD тяжелой степени, повышение веса от 5% или больше до менее 10% считается критерием SOS/VOD умеренной степени.

^a В случае наличия 2 или больше факторов риска SAS/VOD участники должны быть отнесены к более высокой степени.

^b Участники с полиорганной дисфункцией должны быть классифицированы как участники с заболеванием очень тяжелой степени.

4. Исследуемое вмешательство

Исследуемое вмешательство определяется как любое(любые) исследовательское(исследовательские) вмешательство(вмешательства), зарегистрированный(зарегистрированные) продукт(продукты), плацебо или медицинское(медицинские) устройство(устройства), предназначенные для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования. Подробная информация касательно равулизумаба представлена в таблице 5.

Исследование проводится открытым способом. Для сведения к минимуму систематической ошибки участников рандомизируют в день 1 после того, как исследователь подтвердит, что они являются подходящими для участия в исследовании. Рандомизация стратифицируется в зависимости от области (Восточная Азия и остальной мир), а также в зависимости от статуса GVHD при скрининге (отсутствие GVHD, GVHD степени I-II и GVHD степени III-IV, где степень присваивается с использованием индекса классификации острой GVHD по степени тяжести согласно Международному регистру трансплантации костного мозга, представленного в таблице 15). Участников рандомизируют в соотношении 1:1 либо в группу лечения равулизумабом вместе с BSC, либо в группу лечения с применением только BSC. Рандомизацию выполняют централизованно с использованием технологии интерактивного ответа (IRT).

Для предупреждения возможности систематической ошибки, вызванной экстренной терапией, при оценке в первичной конечной точке для обеих групп лечения проводится ранняя оценка отсутствия ответа на основании клинического ухудшения или

отсутствия улучшения.

Во время данного исследования участники получают все дозы равулизумаба непосредственно от исследователя или уполномоченного лица под медицинским наблюдением в исследовательском центре. Дата и время введения каждой дозы в клинических условиях регистрируются в первичных документах и в индивидуальных регистрационных картах (CRF). Дозу исследуемого вмешательства и идентификацию участника в исследовании подтверждают во время введения дозы представителем персонала исследовательского центра, который не является лицом, осуществляющим исследуемое вмешательство.

В данном исследовании все участники будут получать BSC в качестве фоновой терапии. BSC определяется исследователем в соответствии с институциональными практиками и характеристиками участников. Мероприятия BSC предусматривают без ограничения: (а) трансфузионную поддержку: трансфузионная поддержка предоставляется в соответствии с институциональными рекомендациями и в зависимости от клинического состояния участника. В целом, трансфузионная поддержка рекомендуется в соответствии с Объединенным профессиональным консультативным комитетом служб трансфузии крови и трансплантации тканей Соединенного Королевства (UK) (JAPC): трансфузию эритроцитов следует рассматривать в случае участников с уровнем гемоглобина, составляющим 7 г/дл или меньше, или в случае участников с симптоматической анемией (например, одышкой и/или тахикардией) с уровнем гемоглобина, составляющим 8 г/дл или меньше, профилактические трансфузии тромбоцитов должны предоставляться участникам по мере необходимости с трансфузионным триггером, составляющим $10 \times 10^9/\text{л}$, и повышение порога трансфузии тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ оправдано в случае участников с лихорадкой и/или получающих терапию антибиотиками в связи с подозрением на бактериальную или грибковую инфекцию. Участникам, которые получают трансфузии RBC или тромбоцитов, требуются дополнительные дозы равулизумаба, (b) кортикостероидов, (c) диализа и антигипертензивных лекарственных препаратов. Мероприятия по поддерживающей терапии регистрируют в соответствующей CRF.

В ходе исследования разрешена поддерживающая терапия при основных состояниях (например, HSCT, GVHD). Разрешено применение одобренных в настоящее время лекарственных препаратов, которые исследуются отдельно или в комбинации для лечения основного заболевания, режима кондиционирования, режима предупреждения GVHD, лечения GVHD, профилактики инфекции или лечения инфекции. Другой сопутствующий лекарственный препарат может быть рассмотрен исследователем в каждом конкретном случае

Не разрешено следующее: (а) экулизумаб или другие средства, которые действуют на путь активации системы комплемента, (b) применение PE запрещено во время исследования, (c) применение ритуксимаба, (d) иммуноглобулин (Ig) для IV введения (за исключением случаев, не связанных с медицинской необходимостью; например,

гипергаммаглобулинемия), (е) дефибротид (за исключением участников с подтвержденной VOD, которая развивается во время исследования) и (f) применение любых экспериментальных вмешательств или средств терапии.

Экстренная терапия равулизумабом разрешена для участников группы лечения с применением только BSC. Дата и время введения лекарственного препарата экстренной терапии должны быть зарегистрированы.

Адекватность предложенного режима дозирования подтверждается посредством первоначального анализа PK/PD у первых 10 участников, включенных в исследование на стадии 1. Если предложенный режим дозирования не приводит к ожидаемой степени ингибирования свободного C5, то режим дозирования модифицируется (увеличивается количество препарата) для последующих участников в соответствии с PK/PD данными.

Равулизумаб не вводят участникам после окончания исследования. После завершения последнего визита в ходе исследования участники возвращаются к лечению под руководством своего лечащего врача.

5. Досрочное прекращение осуществления исследуемого вмешательства

В редких случаях участнику может потребоваться необратимое досрочное прекращение (окончательное прекращение) исследуемого вмешательства. Участники должны быть рассмотрены в отношении прекращения вмешательства, если во время исследования имеет место любое из следующего: (1) серьезная реакция гиперчувствительности, (2) применение запрещенного лекарственного препарата, (3) беременность или запланированная беременность, (4) считается, что это необходимо для участника.

Если исследуемое вмешательство окончательно прекращено, следует приложить все усилия, чтобы участник продолжил визиты в ходе исследования в соответствии с графиком проведения мероприятий для последующего наблюдения в отношении безопасности. Если участник не согласен продолжать визиты в соответствии с графиком проведения мероприятий, должны быть завершены следующие активности: (1) оценки досрочного прекращения (ED), которые должны быть выполнены, указаны в графике проведения мероприятий, (2) исследовательский центр должен осуществлять наблюдение за участником в течение по меньшей мере 8 недель после введения последней дозы равулизумаба посредством телефонного звонка в отношении безопасности для сбора информации о любых АЕ и/или сопутствующих лекарственных препаратах, (3) необходимо собирать информацию о статусе выживаемости через 6 месяцев и 1 год после введения первой дозы равулизумаба (для участников стадии 1) или после рандомизации (для участников стадии 2). Если статус выживаемости участника недоступен на момент прекращения участия в исследовании, исследовательские центры должны предпринять попытки собрать данные по статусу (например, с помощью общедоступной информации или телефонного звонка).

Необходимо предпринять все возможное, чтобы удостовериться в том, что участники готовы соблюдать условия участия в исследовании, до проведения

скрининговых процедур. Участвующий в исследовании персонал должен как можно быстрее уведомлять компанию Alexion и монитора своего исследовательского центра обо всех случаях выхода из исследования. Причина досрочного прекращения лечения должна регистрироваться в первичных документах и CRF.

Участник может выйти из исследования в любое время по собственному желанию или может быть исключен в любое время по усмотрению исследователя по соображениям безопасности, поведенческого соответствия или по административным причинам.

Во время досрочного прекращения участия в исследовании, если это возможно, должен быть проведен визит при ED, как показано в графике проведения мероприятий. Если участник не соглашается на визит при ED, исследовательский центр наблюдает за участником в течение по меньшей мере 8 недель после введения последней дозы равулизумаба посредством телефонного звонка в отношении безопасности, чтобы собрать информацию о любых АЕ и/или сопутствующих лекарственных препаратах. Кроме того, собирают информацию о статусе выживаемости через 6 месяцев и 1 год после введения первой дозы равулизумаба (для участников стадии 1) или после рандомизации (для участников стадии 2). Если статус выживаемости участника недоступен на момент прекращения участия в исследовании, исследовательские центры предпринимают попытки собрать данные по статусу (например, с помощью общедоступной информации или телефонного звонка). В это время участник необратимо досрочно прекращает осуществление как исследуемого вмешательства, так и участие в исследовании. 7.3.

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

6. Оценки и процедуры исследования

На стадии 1 равулизумаб вводят посредством IV инфузии в соответствии с режимом дозирования в таблице 17. Анализ подтверждения дозы инициируется, когда десятый участник завершает визит 5 в день 21, и предусматривает все данные по PK/PD, собранные к этому времени. Этот анализ подтверждает адекватность первоначального режима дозирования и дополнительного режима дозирования для достижения и поддержания полного подавления C5 в течение всего интервала дозирования. Этот анализ может привести к корректировке режима дозирования для участников стадии 1 и участников, включенных в стадию 2. Для участников на стадии 1 устанавливают скорректированный режим дозирования на оставшуюся часть периода лечения.

Таблица 17. Исходный режим дозирования

Вес ^a	Дозы нагрузочной фазы			Поддерживающие дозы
	День 1	День 5	День 10	Начиная с дня 15
от 30 до менее 40 кг	1200 мг	300 мг	300 мг	2700 мг q8w

Вес ^a	Дозы нагрузочной фазы			Поддерживающие дозы
	День 1	День 5	День 10	Начиная с дня 15
от 30 до менее 40 кг	1200 мг	300 мг	300 мг	2700 мг q8w
от 40 до менее 60 кг	2400 мг	600 мг	600 мг	3000 мг q8w
от 60 до менее 100 кг	2700 мг	900 мг	900 мг	3300 мг q8w
100 кг или больше	3000 мг	900 мг	900 мг	3600 мг q8w

^a Дозирование на основе веса основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время предыдущего визита в ходе исследования.

Сокращения: q8w=один раз в 8 недель.

В случае клинической необходимости в длительном лечении (например, если участник начинает демонстрировать ответ ТМА на лечение в конце периода лечения) исследователь и медицинский монитор могут взаимно согласовать введение дополнительных доз в период последующего наблюдения на основании режима дозирования на основе веса в таблице 17. При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. При любом незапланированном визите, при котором вводят равулизумаб, должны быть проведены следующие оценки: (а) анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа РК/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Введение дополнительных доз равулизумаба разрешено в соответствии с критериями, представленными в таблице 18.

Таблица 18. Введение дополнительных доз равулизумаба

Причина, соответствующая требованиям	Дополнительная доза равулизумаба
--------------------------------------	----------------------------------

Участники, которые демонстрируют клиническое ухудшение, определенное как 2 или более из следующего: удвоения уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем, повышения уровня LDH на более чем 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения количества тромбоцитов на более чем 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения уровня гемоглобина на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем, повышенной потребности в тромбоцитах или RBC в любое время	В течение менее 2 недель с момента введения последней поддерживающей дозы Доза определяется после оценки В течение 2 недель или больше после введения последней поддерживающей дозы Может быть назначена поддерживающая доза на основе веса тела
Участники без улучшения через 21 день после начала лечения, как определено по повышению количества тромбоцитов на менее 10% по сравнению с исходным уровнем	

Участники, которые получают трансфузии RBC и/или тромбоцитов	Участникам с весом тела менее 40 кг 300 мг вводят на следующий день после введения 1 или больше трансфузионных единиц RBC или тромбоцитов. Дополнительные дозы не следует вводить в запланированные на регулярной основе дни введения доз (дни 1, 5, 10, 15, 71 или 127) Участникам с весом тела 40 кг или больше 600 мг вводят на следующий день после введения 1 или больше трансфузионных единиц RBC или тромбоцитов. Дополнительные дозы не следует вводить в запланированные на регулярной основе дни введения доз (дни 1, 5, 10, 15, 71 или 127) Эти дополнительные дозы подтверждают во время анализа подтверждения дозы на стадии 1 и при необходимости корректируют перед стадией 2.
--	--

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы дополнительные незапланированные визиты. Следующие оценки должны быть выполнены во время любого незапланированного визита, во время которого вводят равулизумаб: анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа РК/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Ожидается, что участников, которые вступили на стадию 1, будут лечить в течение 26-недельного периода лечения, а затем прекратят лечение в течение 26-недельного периода последующего наблюдения. Участник может получать равулизумаб в течение периода последующего наблюдения, если он/она соответствует критериям рецидива ТМА или утраты ответа ТМА на лечение, и исследователь считает, что участник потенциально получает пользу от повторного лечения, инициирует обсуждение с медицинским монитором и предоставляет обоснованное с медицинской точки зрения заключение.

Если определено, что повторное лечение является необходимым, участник продолжает следовать графику проведения мероприятий согласно плану. Участник

получает дозу равулизумаба на основе веса в соответствии с режимом дозирования, описанным в таблице 17.

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. Следующие оценки должны быть выполнены во время любого незапланированного визита, во время которого вводят равулизумаб: анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа PK/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Для участников на стадии 2, рандомизированных для получения равулизумаба вместе с BSC, устанавливают подтвержденный адекватный режим дозирования, полученный в результате анализа PK/PD на стадии 1. В случае клинической необходимости в длительном лечении (например, если участник начинает демонстрировать ответ ТМА на лечение в конце периода лечения) исследователь и медицинский монитор могут взаимно согласовать введение дополнительных доз в период последующего наблюдения на основании режима дозирования на основе веса в таблице 17. При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. Следующие оценки должны быть выполнены в ходе любого незапланированного визита, во время которого вводят равулизумаб: анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа PK/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Оценка раннего заключения об отсутствии ответа (на основании клинического ухудшения или отсутствия улучшения) проводится для обеих групп лечения, и экстренная терапия равулизумабом разрешена для участников, определенных как пациенты, не отвечающие на лечение, которые рандомизированы в группу лечения с применением только BSC.

Ранним отсутствием ответа считается, если участник соответствует любому из следующих критериев. (1) определенное клиническое ухудшение, т. е. наличие 2 или более из следующего: повышения уровня LDH на более 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения количества тромбоцитов на более чем 25% по сравнению с исходным уровнем, снижения уровня гемоглобина на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем, прогрессирующего повышения потребности в трансфузиях тромбоцитов для поддержания количества тромбоцитов, составляющего $20000/\text{мм}^3$ или больше, прогрессирующего повышения потребностей в трансфузиях RBC для поддержания уровня гемоглобина, составляющего 8 г/дл или больше, удвоения значения уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем ИЛИ (2) отсутствие улучшения через 21 день, определяемое по повышению количества тромбоцитов на менее чем 10% по сравнению с исходным уровнем. Участникам, которые считаются пациентами, не

отвечающими на лечение с ранним отсутствием ответа, и которые затем получают экстренную терапию равулизумабом, устанавливают режим дозирования равулизумаба, подтвержденный на стадии 1, и следуют графику проведения мероприятий, как указано для участников, получающих экстренную терапию равулизумабом.

Введение дополнительных доз равулизумаба для участников, которых лечили равулизумабом, на стадии 2 разрешено. Критерии для введения дополнительных доз аналогичны критериям для стадии 1.

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы дополнительные незапланированные визиты. Следующие оценки должны быть выполнены во время любого незапланированного визита, во время которого вводят равулизумаб: анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа PK/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Ожидается, что участников, которые вступили на стадию 2, будут лечить в течение 26-недельного периода лечения, а затем прекратят лечение в течение 26-недельного периода последующего наблюдения. Участник может получать равулизумаб в течение периода последующего наблюдения, если он/она соответствует критериям рецидива ТМА или утраты ответа ТМА на лечение. Дозировка при повторном лечении на стадии 2 является такой же, как и на стадии 1.

Если определено, что повторное лечение является необходимым, участник продолжает следовать графику проведения мероприятий согласно плану. Участник получает дозу равулизумаба на основе веса в соответствии с режимом дозирования, описанным в таблице 17.

При необходимости для введения равулизумаба могут быть организованы незапланированные визиты. Следующие оценки должны быть выполнены во время любого незапланированного визита, во время которого вводят равулизумаб: анализ мочи на беременность (только для WOCBP), сокращенное физикальное обследование, сбор образцов крови для анализа PK/PD, основные показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные тесты, сбор образца крови для оценки уровня C5b-9 и сбор образцов мочи для оценки уровня C5b-9.

Релевантный медицинский анамнез участника, включая предшествующие и сопутствующие состояния/нарушения (включая диагноз ТМА), анамнез лечения и семейный анамнез соответствующих заболеваний, оцениваются исследователем при скрининге и документируются в первичных документах и CRF.

Собранная информация включает способ трансплантации, происхождение гемопоэтических стволовых клеток, показания к трансплантации, анамнез предшествующей HSCT, режим кондиционирования, наличие GVHD, статус приживления трансплантата и любое(любые) другое(другие) осложнение(осложнения) трансплантации и соответствующую информацию о перитрансплантационном периоде.

Количество и объем трансфузий во время периода скрининга документируют в трансфузионном анамнезе CRF. Собранная информация включает дату трансфузии, количество единиц и объем каждого введенного компонента крови. Трансфузии во время исследования должны быть зарегистрированы в трансфузионной CRF. Информация, которую необходимо собрать, включает дату трансфузии, количество единиц и объем каждого введенного компонента крови.

Благодаря своему механизму действия применение равулизумаба приводит к повышению восприимчивости участника к инфекции, вызываемой *N. meningitidis*. Для снижения риска инфекции участники должны быть вакцинированы против *N. meningitidis*, если это клинически возможно. Вакцины против серотипов A, C, Y, W135 и B, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка.

Поскольку HSCT приводит к иммуносупрессии вследствие абляционной терапии, введения сопутствующего лекарственного препарата или вследствие основного заболевания, титры антител, вырабатываемых благодаря вакцине, будут снижаться через 1-4 года после трансплантации, если пациент не ревакцинируется. Рекомендуется, чтобы исследовательские центры следовали релевантным руководствам по восстановлению иммунитета или местным практическим руководствам по восстановлению иммунитета для повторной вакцинации участников, которые подверглись HSCT.

Участникам вводят профилактические антибиотики от менингококковой инфекции в течение по меньшей мере 2 недель после вакцинации. Вакцинация может быть недостаточной для предупреждения менингококковой инфекции. Следует учитывать официальное руководство и местную практику в отношении соответствующего применения профилактических антибактериальных средств. Все участники должны подвергаться мониторингу в отношении ранних признаков менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками. Участники, которые не могут быть вакцинированы, должны получать антибиотики для профилактики в течение всего периода лечения и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба.

Если клинически возможно, участников в возрасте менее 18 лет также вакцинируют против Hib и *S. pneumoniae* в соответствии с соответствующими рекомендациями по восстановлению иммунитета, а участники, которые подверглись HSCT, должны быть повторно вакцинированы. Участники, которые не могут быть вакцинированы, получают антибиотики для профилактики в течение всего периода лечения и в течение 8 месяцев после введения последней дозы равулизумаба. Статус вакцинации и введение любых вакцин, включая вакцины против *N. meningitidis*, Hib и *S. pneumoniae*, регистрируются в CRF.

7. Оценки эффективности

Лабораторные оценки для определения ответа ТМА на лечение выполняют в соответствии с графиком проведения мероприятий и оценивают в соответствии с

предварительно определенными критериями ответа ТМА на лечение.

Для оценки времени до ответа ТМА на лечение, частичного ответа ТМА на лечение, утраты ответа ТМА на лечение и рецидива ТМА проводят соответствующие клинические лабораторные оценки в соответствии с графиком проведения мероприятий и оценивают в отношении предварительно определенных критериев ответа ТМА на лечение.

Клинические лабораторные оценки выполняют в соответствии с графиком проведения мероприятий и оценивают в соответствии с предварительно определенными критериями гематологического ответа.

Информацию о статусе выживаемости участников собирают на протяжении всего исследования. Собирают информацию о любых случаях смерти и причинах смерти, произошедшей во время исследования.

Для участников в каждой рандомизированной группе лечения и у участников, которые получали экстренную терапию равулизумабом, описывают изменение дисфункции органов по сравнению с исходным уровнем (поражение органов-мишеней, т. е. мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, дыхательной системы, системы ЖКТ). Оценивают следующие параметры для оценки дисфункции органов.

Почечная дисфункция: состояние почек оценивают посредством измерения соотношения белок/креатинин, уровня креатинина в сыворотке крови и расчета расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR). Для участников, которым требуется диализ, регистрируют изменение необходимости диализа по сравнению с исходным уровнем.

Поражение сердца и легких: получают рентгенограммы грудной клетки, электрокардиограмму (ЭКГ) и осуществляют эхокардиографию для оценки наличия признаков поражения легких и сердечно-сосудистой системы (включая без ограничения легочную гипертензию, плевральный выпот и отек легких). Кроме того, в CRF участника регистрируют использование любой искусственной вентиляции легких или дыхательной поддержки наряду с сопутствующей оксиметрией.

Гипертензию оценивают посредством измерения кровяного давления при каждом визите в качестве части сбора данных об основных показателях жизненно важных функций и анализируют сопутствующие лекарственные препараты для контроля гипертензии.

Поражение центральной нервной системы: участников оценивают при каждом визите в отношении признаков синдрома устойчивой обратимой энцефалопатии (PRES), включая головную боль, спутанность сознания, потерю зрения и судорожные припадки. При подозрении на PRES проводят подтверждающую магнитно-резонансную визуализацию (MPT).

Поражение желудочно-кишечного тракта: участников оценивают в отношении признаков и симптомов поражения ЖКТ (например, диареи, рвоты, боли и кровотечения). Частоту и оцененный объем кровотечения в ЖКТ регистрируют в CRF участника.

Полное физикальное обследование включает, как минимум, оценки следующих органов/систем органов: кожи, головы, ушей, глаз, носа, горла, шеи, лимфатических узлов, грудной клетки, сердца, живота, конечностей, скелетно-мышечной системы и неврологического состояния.

Сокращенное физикальное обследование включает, как минимум, релевантное обследование системы организма, основанное на заключении исследователя и симптомах участника.

Исследователи обращают особое внимание на клинические признаки, связанные с перенесенными серьезными заболеваниями. Дополнительные физикальные обследования проводят по медицинским показаниям во время исследования по усмотрению исследователя. Измеряют и регистрируют рост и вес.

Подвергают мониторингу основные показатели жизненно важных функций. Оценивают температуру в ротовой полости ($^{\circ}\text{C}$ или $^{\circ}\text{F}$), частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, систолическое и диастолическое кровяное давление (мм рт. ст.) и пульсоксиметрию.

Измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений оценивают у участника в сидячем положении с применением полностью автоматизированного устройства. Не автоматизированные методики используются только в том случае, если автоматизированное устройство недоступно. Измерению кровяного давления и частоты сердечных сокращений предшествуют по меньшей мере 5 минут отдыха участника в спокойной обстановке без отвлекающих факторов (например, телевидение, мобильные телефоны). В идеале для измерений для каждого участника используется одна и та же рука.

Данные по насыщению O_2 (%) собирают с применением пульсоксиметрии. Данные по основным показателям жизненно важных функций собирают до введения дозы и после введения дозы в ходе визитов для введения доз равулизумаба.

Для определения частоты сердечных сокращений, интервалов PR, QRS, QT и QTc выполняют однократные ЭКГ в 12 отведениях. (Интервал QT корректируют по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фредерика [QTcF]). Участники должны лежать на спине в течение примерно 5-10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ. Исследователь или соисследователь несет ответственность за просмотр ЭКГ для оценки того, находятся ли результаты ЭКГ в пределах нормы, и определения клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF.

Как заднепередние, так и боковые рентгенограммы грудной клетки получают, когда участник осуществляет полный вдох во временные точки, указанные в SoA. Исследователь или уполномоченный соисследователь отвечают за рассмотрение рентгенограмм для оценки клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF. Особое внимание уделяют определению того, присутствуют ли признаки поражения легких или сердечно-сосудистой системы

(включая без ограничения легочную гипертензию, плевральный выпот и отек легких).

Трансторакальную эхокардиографию проводят согласно графику проведения мероприятий. Исследователь или уполномоченный соисследователь отвечают за рассмотрение эхокардиограммы для оценки клинической значимости результатов. Эти оценки регистрируются в первичных документах и CRF. Особое внимание уделяют определению того, присутствуют ли признаки легочной гипертензии (дисфункция правого желудочка, трикуспидальная регургитация) или серозита (перикардальный выпот).

Если у участника имеются симптомы PRES при включении в исследование или симптомы развиваются во время исследования, то выполняют MPT для поиска двусторонних аномалий белого вещества в сосудистых бассейнах, соответствующих PRES. Если наличие PRES подтверждается, то MPT выполняют после устранения симптомов и при визите при EoS/ED. Во время исследования можно проводить дополнительные процедуры MPT.

Исследователь должен изучить лабораторный отчет, документировать данное исследование и записать любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, в разделе AE CRF. Лабораторные отчеты должны быть поданы вместе с первичными документами. Клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований представляют собой те, которые не ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

Все лабораторные тесты со значениями, считающимися клинически значимо аномальными во время участия в исследовании или в течение 8 недель после введения последней дозы исследуемого вмешательства, повторяются до тех пор, пока значения не вернутся к норме или исходному уровню или перестанут считаться клинически значимыми исследователем или медицинским монитором. Если такие значения не возвращаются к нормальному/исходному уровню в течение периода времени, который исследователь считает обоснованным, то идентифицируют этиологию. Все лабораторные оценки, требуемые согласно протоколу, проводят в соответствии с лабораторным руководством и графиком проведения мероприятий. I

Тестирование на наличие вируса иммунодефицита человека HIV-1 и HIV-2 требуется от всех участников до включения в исследование. Достаточным является документально подтвержденный анамнез отрицательных результатов тестов на HIV-1 и HIV-2 в течение 6 месяцев до скрининга. HIV-положительные участники не включаются в исследование.

Тестирование на беременность должно осуществляться, как описано в графике оценок.

Регистрируют предшествующие лекарственные препараты и/или вакцины (включая витамины, растительные препараты и те, которые обсуждаются в критериях исключения и процедурах (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургическое вмешательство/биопсия или физиотерапия), которые участник получает или воздействию

которых подвергается в течение 30 дней до дня 1 (стадия 1) или в течение 30 дней до рандомизации (стадия 2). Пожалуйста, ознакомьтесь с критериями включения/исключения, чтобы узнать о предшествующих лекарственных препаратах для соответствия критериям участия в исследовании. Кроме того, во время исследования не допускается применение определенного лекарственного препарата. Информацию о процедуре HSCT регистрируют на странице CRF для информации о HSCT.

Предшествующие лекарственные препараты и процедуры регистрируют в первичный документ/медицинскую карту участника и CRF наряду с причиной применения (показанием), датами введения, включая даты начала и окончания введения (если ожидается, что участник продолжит принимать лекарственный препарат во время исследования, это должно быть зарегистрировано как продолжение), и информацией о дозировке, включая дозу и частоту.

Сопутствующие лекарственные препараты (включая любой лекарственный препарат, витамин, растительный препарат или добавку) и процедуры представляют собой те, которые были получены в день 1 или после него (для стадии 1), после рандомизации для участников группы лечения с применением только BSC (стадия 2) или после начала IV инфузии равулизумаба для участников группы лечения равулизумабом вместе с BSC (стадия 2). Они предусматривают любые лекарственные препараты и процедуры для поддерживающей терапии, профилактики антибиотиками, профилактики или лечение GVHD и вакцинации. При каждом визите в ходе исследования участников опрашивают о любом новом лекарственном препарате или немедикаментозных средствах терапии или изменениях в сопутствующих лекарственных препаратах и немедикаментозных средствах терапии по сравнению с прошлым визитом. Сопутствующие лекарственные препараты регистрируют в первичный документ/медицинскую карту участника и CRF наряду с причиной применения (показанием), датами введения, включая даты начала и окончания введения (если ожидается, что участник продолжит принимать лекарственный препарат во время исследования, это должно быть зарегистрировано как продолжение), и информацией о дозировке, включая дозу и частоту.

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

Данные по трансфузии компонентов крови записывают на странице CRF для описания трансфузий, включая дату трансфузии, тип вводимого компонента крови, количество единиц и объем.

8. Нежелательные явления

Нежелательное явление (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное

медицинское явление у участника, временно ассоциированное с применением исследуемого вмешательства, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым вмешательством. Таким образом, АЕ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание (новое или обострившееся), временно ассоциированное с использованием исследуемого вмешательства. Явления, которые соответствуют определению АЕ, представлены в таблице 9. Явления, которые не соответствуют определению АЕ, представлены в таблице 10.

Если явление не представляет собой АЕ в соответствии с приведенным выше определением, то оно не может представлять собой серьезное нежелательное явление (SAE), даже если соответствует критериям серьезных состояний (например, госпитализация вследствие признаков/симптомов исследуемого заболевания, смерть вследствие прогрессирования заболевания). SAE определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозе приводит к одному из явлений, представленных в таблице 11.

Предполагаемая неожиданная серьезная побочная реакция (SUSAR) определяется как серьезное явление, которое не приведено в брошюре исследователя и которое исследователь определяет как связанное с исследуемым продуктом или процедурой. Раздел 21 Свода федеральных правил США (CFR) 312.32 и Директива Европейского Союза о клинических испытаниях 2001/20/ЕС, а также соответствующие подробные руководства или национальные нормативные требования в участвующих странах требуют предоставления отчетов о SUSAR. О предполагаемых непредвиденных серьезных побочных реакциях сообщается в национальный компетентный орган и IRB/IEC, при необходимости.

О всех АЕ сообщается исследователю или квалифицированному уполномоченному лицу участником (или, при необходимости, опекуном, замещающим его лицом или законным представителем участника). Исследователь и любые квалифицированные уполномоченные лица несут ответственность за выявление, документирование и регистрацию явлений, которые соответствуют определению АЕ или SAE, и продолжают нести ответственность за отслеживание АЕ, которые являются серьезными, считаются связанными с исследуемым вмешательством или процедурами исследования, или которые вызывали досрочное прекращение участником осуществления исследуемого вмешательства.

Информацию о всех АЕ и SAE собирают с момента подписания формы ICF/согласия несовершеннолетнего пациента до визита при ED/EoS или через 8 недель после введения последней дозы равулизумаба (в зависимости от того, что произойдет позже). Все SAE регистрируются и о них сообщается немедленно, и ни при каких обстоятельствах это не должно превышать 24 часа. Исследователи не обязаны активно искать данные по АЕ или SAE после завершения участия в исследовании.

Для регистрации и последующего наблюдения в отношении АЕ и/или SAE

оценивается интенсивность. Явление определяется как "серьезное", если оно соответствует по меньшей мере одному из предварительно определенных исходов, как описано в определении SAE, а не тогда, когда оно оценивается как серьезное. Исследователь осуществляет оценку интенсивности каждого AE и SAE, о которых сообщалось во время исследования, и относит их к одной из следующих категорий согласно СТСАЕ версии 5.0 Национального института рака, опубликованным 27 ноября 2017 г.: (a) степень 1: легкая (осведомленность о признаке или симптоме, но легкая его переносимость), (b) степень 2: умеренная (дискомфорт, достаточный для того, чтобы воспрепятствовать выполнению обычных видов деятельности), (c) степень 3: тяжелая (приводит к недееспособности, с неспособностью выполнять обычные виды деятельности), (d) степень 4: опасная для жизни или (e) степень 5: смертельная.

Исследователь обязан оценить взаимосвязь между исследуемым вмешательством и каждым случаем каждого AE или SAE. Оценка исследователем причинно-следственной связи должна быть предоставлена для всех AE (как несерьезных, так и серьезных). Эта оценка должна быть зарегистрирована в CRF и в любых дополнительных формах соответствующим образом. Определения для оценок причинно-следственной связи являются следующими:

(a) не связанные: отсутствие обоснованной возможности того, что исследуемое вмешательство вызвало AE. AE характеризуется более вероятной альтернативной этиологией; оно может быть связано с основным или сопутствующим заболеванием, осложнениями, одновременно проводимыми процедурами лечения или эффектами другого одновременно принимаемого лекарственного средства. Явление не характеризуется обоснованной временной связью с осуществлением исследуемого вмешательства

(b) связанные: наличие обоснованной возможности того, что исследуемое вмешательство вызвало AE. AE характеризуется временной связью с осуществлением исследуемого вмешательства. Явление не характеризуется вероятной альтернативной этиологией. Явление соответствует известному фармацевтическому профилю исследуемого вмешательства. Наблюдается улучшение при прекращении воздействия и/или повторное появление при повторном воздействии.

Исследователь использует клиническую оценку для определения связи. Рассматриваются и исследуются альтернативные причины, такие как основное(основные) заболевание(заболевания), сопутствующая терапия и другие факторы риска, а также временная связь явления с осуществлением исследуемого вмешательства. Исследователь также обращается к брошюре исследователя (IB) и/или информации о продукте для зарегистрированных продуктов при своей оценке. Для каждого AE/SAE исследователь должен документировать в медицинских записях, что он/она рассмотрел(рассмотрела) AE/SAE и дал(дала) оценку причинно-следственной связи. Могут иметь место ситуации, при которых произошло SAE, а у исследователя имеется минимальная информация для включения в первоначальный отчет компании Alexion. Однако очень важно, чтобы

исследователь всегда осуществлял оценку причинно-следственной связи для каждого явления до первоначальной передачи данных о SAE в компанию Alexion. Исследователь может изменить свое мнение о причинно-следственной связи в свете последующей информации и отправить последующий отчет о SAE с обновленной оценкой причинно-следственной связи. Оценка причинно-следственной связи является одним из критериев, используемых при определении требований к нормативной отчетности.

9. Фармакокинетика и фармакодинамика

Образцы крови собирают для определения концентраций равулизумаба в сыворотке крови, свободного C5 и общего C5 во временные точки, указанные в графике проведения мероприятий. Время отбора образцов может быть изменено в ходе исследования на основании новых доступных данных (например, для получения данных ближе ко времени достижения пиковых концентраций в плазме крови) для обеспечения надлежащего мониторинга. Образцы, собранные для анализов РК/PD, также можно использовать для оценки аспектов безопасности или эффективности, связанных с проблемами, возникающими во время или после исследования.

Инструкции по сбору биологических образцов и обращению с ними, включая требования к объему крови, приведены в лабораторном руководстве. Регистрируют фактическую дату и время (в 24-часовом формате) сбора каждого образца.

Для всех участников стадии 1, участников стадии 2, рандомизированных в группу лечения равулизумабом вместе с BSC, участников, получающих экстренную терапию равулизумабом, и участников, получающих повторное лечение равулизумабом, образцы крови для оценки РК и PD перед введением дозы собирают в течение 90 минут перед введением равулизумаба во время визитов, указанных в графике оценок. Образец крови перед введением дозы может быть взят посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы крови для оценки РК и PD после введения дозы собирают в течение 60 минут после завершения инфузии равулизумаба. Образцы крови после введения дозы берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. Образцы крови для оценок РК/PD во время визита без введения дозы можно собирать в любое время во время визита.

Для участников, рандомизированных в группу лечения с применением только BSC на стадии 2, образцы крови для анализа PD (свободный C5 и общий C5) могут быть собраны в любое время при визитах, указанных в графике оценок. В случае незапланированного визита образцы крови для оценок РК и PD собирают так быстро, как только возможно. Образцы для оценок РК и PD до и после введения дозы собирают для всех вводимых дополнительных доз равулизумаба.

10. Генетика

Для участников, которые подписывают дополнительное необязательное согласие, образцы цельной крови и буккального мазка для исследовательских генетических оценок собирают во временной точке, указанной в графике оценок. Исследовательские генетические оценки можно проводить для изучения генетических вариантов в генах,

которые могут быть ассоциированы с нарушением регуляции системы комплемента или метаболизмом или эффективностью равулизумаба.

11. Биомаркеры

Образцы крови и мочи для исследования биомаркеров собирают у всех участников во временные точки, указанные в графике оценок. По возможности сбор образцов биомаркеров во время исследования, включая образцы, собранные в течение периода скрининга, проводят до того, как участник получит трансфузии или диализ.

Биомаркеры измеряют и включают без ограничения оценки следующего: (a) воспаления сосудов (например, расщепленный рецептор 1 фактора некроза опухоли [TNF-R1]), (b) повреждения и/или активации эндотелия (например, тромбомодулин и расщепленная молекула 1 адгезии клеток сосудов [VCAM-1]), повреждения почек (например, цистатин С) и (d) белков системы комплемента и продуктов пути активации системы комплемента

12. Оценки иммуногенности

Уровни антител к лекарственному средству оценивают в образцах сыворотки крови, собранных перед введением дозы (в течение 90 минут до начала IV инфузии равулизумаба) у всех участников во временные точки, указанные в графике оценки. Кроме того, образцы сыворотки крови также собирают во время последнего визита у участников, которые досрочно прекратили введение равулизумаба или вышли из исследования.

Образцы сыворотки крови подвергают скринингу в отношении антител, связывающихся с равулизумабом, и будет зарегистрирован титр подтвержденных положительных образцов. Другие анализы можно выполнять для дополнительной характеристики иммуногенности равулизумаба.

Выявление и характеристику антител к равулизумабу выполняют с применением валидированного метода анализа. Образцы, собранные для выявления антител к равулизумабу, также оценивают в отношении концентрации равулизумаба в сыворотке крови, чтобы можно было интерпретировать данные по антителам. Образцы, подтвержденные как положительные по антителам, дополнительно оценивают в отношении титра антител и присутствия нейтрализующих антител.

13. Исследовательские оценки

EuroQoL с 5 измерениями по 5 уровням (EQ-5D-5L) представляет собой стандартизированный инструмент самооценки для измерения качества жизни (QoL), связанного со здоровьем, и его использовали в широком диапазоне состояний здоровья. Образец QoL представлен на **фиг. 15**. EQ 5D 5L назначается исследователем или квалифицированным персоналом исследовательского центра в электронном виде перед другими процедурами исследования при визитах, указанных в графике проведения мероприятий.

14. Статистические аспекты

Для первичного анализа группу лечения равулизумабом вместе с BSC сравнивают с группой лечения с применением только BSC на основании нулевой и альтернативной

гипотез, приведенных ниже. Проверка гипотез является двусторонней и ее проводят при уровне значимости, составляющем 0,05. Нулевая и альтернативная гипотезы для первичного анализа являются следующими:

$$H_0: P_{\text{rav+BSC}}=P_{\text{BSC}} \text{ по сравнению с } H_A: P_{\text{rav+BSC}} \neq P_{\text{BSC}},$$

где $P_{\text{rav+BSC}}$ представляет собой долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в группе лечения равулизумабом вместе с BSC, а P_{BSC} представляет собой долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в группе лечения с применением только BSC.

Первичный анализ основан на 2-стороннем точном критерии Фишера, выполненном при 5% уровне значимости, с помощью которого сравнивают долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения, среди участников, рандомизированных для лечения равулизумабом вместе с BSC, по сравнению с участниками, рандомизированными для лечения с применением только BSC. Размер выборки, составляющий 174 человека (87 участников на группу лечения), характеризуется 90% мощностью для выявления статистически значимой ($p \leq 0,05$) разницы в лечении в 25 процентных пунктов в доле пациентов, отвечающих на лечение, при двустороннем уровне значимости, составляющем 0,05, при предположении, что частота пациентов, отвечающих на лечение, составляет 30% при применении только BSC и 55% при применении равулизумаба вместе с BSC.

Группы для анализа определены в таблице 19. Эти определения групп для анализа применяют к участникам, включенным как в стадию 1, так и в стадию 2 исследования. Однако данные, полученные на каждой стадии, анализируют и представляют отдельно, за исключением отдельных анализов безопасности, в которых могут быть объединены результаты, полученные на обеих стадиях.

Таблица 19. Группы для анализа

Группа для анализа	Описание
Группа, включенная в исследование	Все участники, предоставившие согласие, соответствующие критериям включения в исследование.
Группа для анализа безопасности	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба или получают лечение с применением BSC.
Вся группа для анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба или получают лечение с применением BSC.
Группа для фармакокинетического и фармакодинамического анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, и у которых имеются поддающиеся оценке фармакокинетические или фармакодинамические данные.
Группа для анализа согласно протоколу	Определена в плане статистического анализа.

Сокращения: BSC=наилучшая поддерживающая терапия.

Анализы эффективности выполняют во всей группе для анализа (FAS). Анализ первичной конечной точки эффективности, а также анализы отобранных вторичных конечных точек также выполняют в группе для анализа согласно протоколу. Анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности. Фармакокинетические и PD анализы проводят для всех участников, которые получают по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, и у которых имеются поддающиеся оценке данные по РК или PD.

Статистические методы, описанные в данном разделе, дополнительно совершенствуют в отдельном плане статистического анализа (SAP). Обобщенные статистические показатели пересчитывают и отображают по группе лечения и визиту, где это применимо, и согласно факторам стратификации, когда это уместно. Описательная статистика для непрерывных переменных минимально предусматривает количество участников, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, медиану и максимум. Для категориальных переменных представляют частоты и проценты. При необходимости предоставляют графические отображения.

Анализы выполняют с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше. Основной набор анализов направлен на сравнение результатов между 2 группами лечения. Однако, если большая часть участников группы лечения с применением только BSC получает экстренную терапию равулизумабом, сравнение между группами лечения может быть незначимым для вторичных конечных точек. Участники, которые получают экстренную терапию, начинают следовать новому графику визитов с момента начала их экстренной терапии. Этот график визитов является эквивалентным графику для участников, рандомизированных в группу лечения равулизумабом вместе с BSC в начале исследования. Данные, собранные с начала экстренной терапии, обобщают отдельно, что позволяет выполнить оценку ответа ТМА на лечение (независимо от раннего определения отсутствия ответа, используемого для анализа первичной конечной точки) и других конечных точек среди этих участников. Анализы, которые представляют изменения по сравнению с исходным уровнем для участников, которые получают экстренную терапию, или основаны на них, характеризуются значением на исходном уровне, считающимся значением, полученным в результате последней оценки перед началом экстренной терапии.

Кроме того, ряд анализов конечных точек эффективности проводят без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии. Анализы первичной конечной точки выполняют по подгруппам, включая без ограничения наличие GVHD, географическую область и вес на исходном уровне.

Первичной конечной точкой эффективности является ответ ТМА на лечение в течение исходного 26-недельного периода рандомизированного лечения. Участники должны соответствовать каждому критерию ответа ТМА на лечение при 2 отдельных

оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере одного дня для классификации как соответствующие первичной конечной точке эффективности.

Долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения, обобщают для каждой группы лечения. Первичный анализ основан на 2-стороннем точном критерии Фишера, выполненном при 5% уровне значимости, с помощью которого сравнивают долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения, среди участников, рандомизированных для лечения равулизумабом вместе с BSC, по сравнению с участниками, рандомизированными для лечения с применением только BSC.

Анализ проводят на основе определения рандомизированного лечения. Во избежание систематической ошибки и смещения результатов, которые могут быть связаны с доступной экстренной терапией для участников, рандомизированных в группу с применением только BSC, только участники, считающиеся пациентами, не отвечающие на лечение, при определении отсутствия у них раннего ответа являются подходящими для такой экстренной терапии. Определение раннего отсутствия ответа применяют одинаковым образом к обеим группам лечения, даже если экстренная терапия доступна только для группы с применением только BSC. Участников, считающихся пациентами, не отвечающими на лечение с отсутствием раннего ответа, классифицируют как пациентов, не отвечающих на лечение в первичной конечной точке, представляющей собой ответ ТМА на лечение, в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения независимо от результатов, которые могут наблюдаться после раннего определения отсутствия ответа.

Среди участников, которые получают экстренную терапию, обобщают долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в течение 26-недельного периода лечения с начала экстренной терапии. В этом анализе не учитывают раннее определение отсутствия ответа, что требуется для получения экстренной терапии. Только данные, собранные с начала экстренной терапии, используют для определения ответа ТМА на лечение.

Что касается времени до достижения ответа ТМА на лечение, участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время, когда у них достигается ответ ТМА на лечение, и подвергаются цензурированию в наиболее ранний момент времени определения отсутствия раннего ответа, во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение. Кумулятивную частоту ответа ТМА на лечение оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI.

Этот анализ будут повторять среди участников, которые получают экстренную

терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

В дополнение к первичному анализу ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения ответ ТМА на лечение также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех рандомизированных участников. Данный анализ предусматривает важные временные точки, такие как неделя 26 и 52. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Ответ на каждый отдельный компонент ответа ТМА на лечение в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Эти ответы также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех рандомизированных участников. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Время до достижения ответа для каждого критерия ответа ТМА на лечение

оценивают отдельно. Участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, по определенному критерию во время их ответа по этому критерию и подвергаются цензурированию в наиболее ранний момент времени определения отсутствия раннего ответа, во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение.

Кумулятивную частоту ответа по критерию, представляющему интерес, оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Будут приведены точечные оценки и 95% CI. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Участники должны соответствовать каждому критерию ответа при 2 отдельных оценках, полученных с интервалом, составляющим по меньшей мере 28 дней, и любое промежуточное измерение и все интервалы, в течение которых оценивается соответствие каждому критерию, должны перекрываться в течение по меньшей мере одного дня для классификации как соответствующие данной конечной точке эффективности. Гематологический ответ в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Ответ также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех рандомизированных участников. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Что касается времени до достижения гематологического ответа, участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время, когда у них достигается ответ, и подвергаются цензурированию в наиболее ранний момент времени определения

отсутствия раннего ответа, во время прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение. Кумулятивную частоту гематологического ответа оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть смерть как конкурирующий риск. Приводят точечные оценки и 95% CI. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Для ответа по уровню гемоглобина должны быть соблюдены следующие критерии: уровень гемоглобина, составляющий 8 г/дл или больше. Участники должны соответствовать этому критерию при 2 отдельных оценках, проведенных с интервалом по меньшей мере 28 дней и при любом промежуточном измерении, и они не должны получать трансфузию в течение этого периода. Поддержание уровня гемоглобина в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Ответ также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех рандомизированных участников. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Гематологические параметры (гемоглобин, тромбоциты, LDH и шистоциты) обобщают по группе лечения на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии.

Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Частичный ответ ТМА на лечение (участник соответствует 1 или более, но не всем критериям ответа ТМА на лечение [раздел 3]) в течение 26-недельного периода лечения обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Он включает отдельные представления для участников с ответом только на 1 компонент, на по меньшей мере 1, но не все компоненты, только на 2 компонента и на по меньшей мере 2, но не все компоненты. Ответ также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Влияние лечения на дисфункцию органов будут оценивать в следующих системах органов-мишеней: выделительной, сердечно-сосудистой, ЦНС, дыхательной и ЖКТ. Следующие анализы повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии.

Параметры функции почек (соотношение белок/креатинин, креатинин в сыворотке крови и eGFR) обобщают по группе лечения на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем. Для участников, которым требуется диализ, обобщают изменение необходимости диализа по сравнению с исходным уровнем. В анализе представляют количество и долю участников, которым требуется диализ, с течением времени. Предусмотрен 2-сторонний 95% CI для доли участников. Участник считается не нуждающимся в диализе в определенной временной точке после исходного уровня, если он не проходил диализ в течение по меньшей мере 5 дней до этой временной точки.

Обобщают наличие легочной гипертензии, плеврального выпота, отека легких и перикардального выпота. В анализе представляют количество и долю участников с любым из этих состояний с течением времени. Предусмотрен 2-сторонний 95% CI для доли участников. Кроме того, применение любой вентиляции легких или дыхательной поддержки обобщают сходным образом.

Гипертензию оценивают посредством измерения кровяного давления при каждом визите в качестве части сбора данных об основных показателях жизненно важных

функций и анализируют сопутствующие лекарственные препараты для контроля гипертензии. Наличие гипертензии обобщают посредством представления количества и доли участников, у которых гипертензивный статус меняется от исходного уровня к визитам после исходного уровня. Выбранные параметры эхокардиографии будут обобщены с течением времени.

Наличие PRES обобщают посредством представления количества и доли участников со сдвигами в наличии статуса PRES от исходного уровня к визитам после исходного уровня.

Обобщают признаки и симптомы поражения ЖКТ, такие как диарея, рвота, боль и кровотечение. В анализе представляют количество и долю участников с любым из этих состояний с течением времени. Также обобщают частоту и оцененный объем кровотечения в ЖКТ.

Среди участников, у которых достигнут ответ ТМА на лечение, рецидив ТМА (участник соответствует критериям диагноза ТМА после достижения ответа ТМА на лечение) обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли участников с рецидивом ТМА. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

В анализе обобщается время до рецидива ТМА с момента ответа. Участники подвергаются цензурированию в момент окончания их доступного периода последующего наблюдения, если у них отсутствовал рецидив. Кривые кумулятивного распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения. В соответствующей сводной таблице представлен первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени до рецидива ТМА. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Утрата ответа происходит, когда у участника достигается ответ ТМА на лечение и он не соответствует критериям одного или нескольких компонентов ответа ТМА на лечение при последующем визите (необходимо подтвердить вторым лабораторным результатом с интервалом по меньшей мере 24 часа). Участников, которые достигают утраты ответа, обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли участников с потерей ответа ТМА на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Продолжительность ответа оценивают посредством анализа времени до потери ответа ТМА на лечение с момента ответа. Участники подвергаются цензурированию в момент окончания их доступного периода последующего наблюдения, если у них отсутствовала утрата ответа. Кривые кумулятивного распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения. В соответствующей сводной таблице представлены первый

квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени до утраты ответа ТМА на лечение. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала применения экстренной терапии.

Время выживания оценивают как количество дней от рандомизации до наступления смерти. Участники, которые выживают, подвергаются цензурированию при последнем доступном последующем наблюдении или когда они начинают применение резервной терапии. Кривые кумулятивного распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения. В соответствующей сводной таблице по группе лечения представлены первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени выживания. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Безрецидивная смертность определяется как смерть участника по любой причине во время исследования, за исключением смерти вследствие прогрессирования или рецидива основного заболевания. Кумулятивную частоту безрецидивных смертей оценивают с использованием методов анализа выживаемости с конкурирующими рисками для того, чтобы учесть случаи смерти, связанные с рецидивом, как конкурирующий риск. Приведены точечные оценки и 95% CI. Субъекты, у которых не произошло безрецидивной смерти, подвергаются цензурированию справа при последнем доступном последующем наблюдении или когда они начинают применение экстренной терапии. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала применения экстренной терапии.

Для ответа по количеству тромбоцитов должны быть соблюдены следующие критерии: Количество тромбоцитов, составляющее 100000/мм³ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней. Участники должны соответствовать этому критерию при 2 отдельных оценках, проведенных с интервалом по меньшей мере 28 дней и при любом промежуточном измерении, и они не получают трансфузию в течение этого периода. Поддержание количества тромбоцитов на уровне 100000/мм³ или больше в течение 26-недельного периода рандомизированного лечения

обобщают по группе лечения посредством расчета точечной оценки и 95% CI для доли пациентов, отвечающих на лечение. CI основан на точных доверительных границах с использованием метода Клоппера-Пирсона. Ответ также обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% CI для каждой временной точки после исходного уровня. Этот анализ проводят с использованием 2 различных подходов. В первом подходе представлены количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, в определенной временной точке среди участников, которые еще участвовали в исследовании до этой временной точки. Во втором подходе представлены кумулятивное количество и доля пациентов, отвечающих на лечение, до определенной временной точки среди всех рандомизированных участников. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Для первичного анализа группу лечения равулизумабом вместе с BSC сравнивают с группой лечения с применением только BSC на основании нулевой и альтернативной гипотез, приведенных ниже. Проверка гипотез является двусторонней и проводится при уровне значимости, составляющем 0,05.

Нулевая и альтернативная гипотезы для первичного анализа являются следующими:

$$H_0: P_{\text{rav+BSC}} = P_{\text{BSC}} \text{ по сравнению с } H_A: P_{\text{rav+BSC}} \neq P_{\text{BSC}},$$

где $P_{\text{rav+BSC}}$ представляет собой долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в группе лечения равулизумабом вместе с BSC, а P_{BSC} представляет собой долю участников, у которых достигается ответ ТМА на лечение в группе лечения с применением только BSC. Если нулевую гипотезу отклоняют, основные вторичные конечные точки проверяют на неравенство с использованием процедуры иерархического закрытого тестирования с понижением. Вторичные конечные точки проверяют в следующем порядке до тех пор, пока не будет обнаружен незначимый критерий, после чего дальнейшую проверку следующих конечных точек выполнять не будут: (1) время до ответа ТМА на лечение при рандомизированном назначении лечения, (2) гематологический ответ при рандомизированном назначении лечения, (3) общая выживаемость при рандомизированном назначении лечения, (4) безрецидивная смертность при рандомизированном назначении лечения и (5) изменение от исходного уровня eGFR при рандомизированном назначении лечения.

Для анализов исследовательских биомаркеров представляют обобщенную статистику для наблюдаемых значений, изменения и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем. Взаимосвязь между концентрацией равулизумаба и исследовательскими биомаркерами или корреляцию между клинической пользой и

основными исследовательскими биомаркерами можно оценивать посредством графического отображения. Также можно проводить исследовательский анализ и определение потенциальных взаимосвязей между клиническими исходами, PK/PD, генетическим профилем и уровнями биомаркеров, и результаты при оценке обобщают. Качество жизни оценивают с применением EQ-5D-5L. На основе этого инструмента получают балл по шкале визуальной оценки и рассчитывают совокупный временной компромисс для США, и их обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем. Этот анализ повторяют среди участников, которые получают экстренную терапию, с использованием только данных, полученных с начала экстренной терапии. Этот анализ также повторяют без учета раннего определения отсутствия ответа и экстренной терапии, просто представляя результаты по рандомизированной группе лечения даже для данных, полученных после раннего определения отсутствия ответа или начала экстренной терапии.

Все анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности и на основании полученного лечения. Для участников, которые получают экстренную терапию, данные по их BSC и экстренной терапии будут обобщены отдельно. Для АЕ используют следующие определения:

Таблица 20. Определения АЕ

Нежелательные явления, возникающие до лечения: любое АЕ, которое начинается после предоставления информированного согласия/согласия несовершеннолетнего пациента, но до рандомизации (группа лечения с применением только BSC) или до первой инфузии равулизумаба (группа лечения равулизумабом вместе с BSC).
Нежелательное явление, возникающее во время лечения (TEAE): любое АЕ, которое начинается во время или после рандомизации (группа лечения с применением только BSC) или после начала первой инфузии равулизумаба (группа лечения равулизумабом вместе с BSC).
SAE, возникающее во время лечения (TESAE): TEAE, которое является серьезным.

По группе лечения обобщают частоту TEAE, TEAE, приводящих к прекращению участия в исследовании, TEAE, приводящих к прекращению исследуемого лечения, TEAE, связанных с лекарственным средством, TEAE во время введения равулизумаба и SAE. Все АЕ кодируют с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 22 или выше и обобщают по классу систем органов (SOC) и предпочтительному термину в целом, по степени тяжести и по отношению к лечению. Для каждого участника предоставляют подробные перечни TEAE, SAE, родственных

ТЕАЕ, ТЕАЕ во время введения равулизумаба, ТЕАЕ, приводящих к прекращению участия в исследовании, и ТЕАЕ, приводящих к прекращению исследуемого лечения.

Неблагоприятные изменения результатов физикального обследования по сравнению с исходным уровнем классифицируют как АЕ и анализируют соответствующим образом. Основные показатели жизненно важных функций описательно обобщают во временных точках на исходном уровне и после исходного уровня, а также по изменениям по сравнению с исходным уровнем.

Наблюдаемые значения и изменения по сравнению с исходным уровнем в биохимическом анализе крови, гематологических показателях и анализе мочи описательно обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня. Для лабораторных результатов, которые могут быть классифицированы как нормальные, низкие или высокие на основании значений в нормальном диапазоне, отклонения от исходного уровня в классификации обобщают для всех визитов в ходе исследования. Лабораторные оценки безопасности, требуемые согласно протоколу, приведены в таблице 20.

Таблица 20. Лабораторные оценки безопасности, требуемые согласно протоколу

Лабораторные оценки	Параметры
Гематологические показатели	Количество тромбоцитов Фракция незрелых тромбоцитов Количество эритроцитов Гемоглобин (включая свободный гемоглобин) Гематокрит Показатели RBC (средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин) Процент ретикулоцитов Ширина распределения RBC Количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой (включая ранние клетки-предшественники) Гаптоглобин Морфология RBC (мазок периферической крови); в частности наличие шистоцитов
Панель свертывания крови	INR PT APTT D-димер Фибриноген

Лабораторные оценки	Параметры
Клинический биохимический анализ крови ^a	Функциональные печеночные пробы: - ALT - AST - ALP - Альбумин - Общий белок - Соотношение A/G (соотношение альбумин/глобулин) - Билирубин (общий, прямой и непрямой) - GGT - Глюкоза (не натощак) - LDH Функция почек: - Анионная разница - Бикарбонат - Азот мочевины крови - Кальций - Хлорид - Креатинин - Магний - Фосфор - Калий - Натрий - Мочевая кислота Другие клинические биохимические параметры: - Амилаза - С-реактивный белок - Липаза - Тропонин I - Фактор фон Виллебранда
Клинический анализ мочи/биохимический анализ мочи	Альбумин Билирубин Кровь Цвет Креатинин

Лабораторные оценки	Параметры
	Глюкоза Кетоны Нитрит pH Белок Удельный вес Уробилиноген
Другие скрининговые тесты	Фолликулостимулирующий гормон сыворотки крови и эстрадиол (при необходимости только у женщин без детородного потенциала) Анализ сыворотки крови или мочи на беременность по уровню хорионического гонадотропина человека (при необходимости для WOCBP) ^a Антитело к HIV (HIV-1 и HIV-2) Активность ADAMTS13 Скрининг ST-HUS (например, иммуноферментный анализ на шига-токсин/ПЦР с образцом кала/посев кала/ректальный мазок) Тест Кумбса, прямой
Другие тесты, специфические для исследования	Иммуногенность (ADA) РК в сыворотке крови PD в сыворотке крови (общий и свободный C5) Растворимый C5b-9 Генетическое тестирование (цельная кровь и буккальный мазок) Исследовательские биомаркеры

^a Анализ сыворотки крови на беременность при визите в ходе скрининга и визите в конце исследования/визите при досрочном прекращении участия в исследовании и локальный анализ мочи на беременность в любое другое время, как указано в SoA

Сокращения: ADAMTS13=дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом типа 1, представитель 13; ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; APTT=активированное частичное тромбопластиновое время; AST=аспартаттрансаминаза; C5=компонент 5 системы комплемента; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; HIV=вирус иммунодефицита человека; INR=международное

нормализованное отношение; LDH=лактатдегидрогеназа; PD=фармакодинамика; PK=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; ST-HUS=гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином; WOCBP=женщина с детородным потенциалом.

Для каждого участника предоставляют перечни данных по параметрам ЭКГ. Электрокардиограммы оценивают и обобщают как нормальные, аномальные и клинически незначимые или аномальные и клинически значимые. Для результатов ЭКГ представляют сдвиг от исходного уровня к наихудшей во всем исследовании таблице с результатами ЭКГ. Наблюдаемые значения и изменение по сравнению с исходным уровнем интервалов ЭКГ (PR, RR, QT и QTc) описательно обобщают на исходном уровне и в каждой временной точке после исходного уровня. Интервал QT будет скорректирован по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фредерика (QTcF).

Частоту и титры ADA к равулизумабу представляют в каждой временной точке после исходного уровня в табличном формате. Кроме того, любые образцы, подтвержденные как положительные по ADA, тестируют в отношении титра антител и присутствия нейтрализующих антител к равулизумабу.

Индивидуальные данные по PK/PD собирают для всех участников. Строят графики зависимости средней концентрации равулизумаба в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики зависимости концентрации в сыворотке крови от времени для отдельных участников. Фактическое введение дозы и время отбора образцов используют для всех расчетов. Описательную статистику перерасчитывают для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости. PD эффекты равулизумаба оценивают посредством оценки абсолютных значений и изменений и процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного C5 в сыворотке крови и общего C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Описательную статистику рассчитывают для PD данных в каждый момент отбора образцов, при необходимости.

Ранний анализ данных по PK/PD начинают, когда десятый участник завершает визит 5 в день 21. Все данные по PK и уровню свободного C5, собранные у всех участников к тому времени, анализируют для подтверждения адекватности начального режима дозирования для достижения полного ингибирования C5. При необходимости режим дозирования корректируют.

Анализ первичной конечной точки проводят в промежуточной временной точке, когда за всеми участниками стадии 2 наблюдали в течение 26 недель с момента рандомизации или прекращения лечения от начальных 26 недель исследования.

Отдельный анализ проводят, если все участники, которые получали экстренную терапию, прекратили участие в исследовании или завершили 26 недель лечения после начала лечения равулизумабом. Для этого анализа учитывают данные, полученные с момента начала лечения равулизумабом.

Окончательный анализ в ходе исследования проводят в конце исследования.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWHYQQK GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO:9 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPEP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLGK
SEQ ID NO:10 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWHYQKPK GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFGSGSGSTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTGSFN RGEK

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR
KCCVECPFP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVLHEA LSHYDTQKSL SLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT
QTYTCNVDPHK PSNTKVDKTV ERKCCVECP CPAPPVAGPS VLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALSHYDTQK SLSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR

KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP
 EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC
 KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
 ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT
 QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
 TLYITREPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST
 FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNGKLP APIEKTISKT KGQPREPQVY
 TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIFSNIYWIQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSNFGT
 QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
 YRVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNGKLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

SEQ ID NO:21

SYAIS

SEQ ID NO:22

GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSF DSSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:36

SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPHTAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPHTAM HYWGQGTLVT VSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD AGYDYPHTAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS P

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG
 ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT
 FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
 WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLISKADYE KHKVYACEVT
 HQGLSSPVTK SFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
 YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTL
 V
 TVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
 P
 SRFAGRSGTGDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
 Y
 NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLV
 TV
 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQ
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
 S
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
 D
 KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
 P
 SRFAGRSGTGDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
 SS

TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента-человека с тромботической микроангиопатией, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(c) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

2. Способ лечения пациента-человека с тромботической микроангиопатией, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или

его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser при остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где антитело к C5 содержит переменную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи,

представленную под SEQ ID NO:8.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 дополнительно содержит константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), которая находится в диапазоне K_D от 0,1 нМ или больше до 1 нМ или меньше (например, составляет приблизительно 0,5 нМ).

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , составляющей 10 нМ или больше (например, приблизительно 22 нМ).

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 600 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 600 мг.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 900 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 1200 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 300 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 300 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2700 мг.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2400 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 600 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 600 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) один раз в день 1 в дозе 2700 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) один раз в день 1 в дозе 3000 мг;
- (b) один раз в день 5 в дозе 900 мг;
- (c) один раз в день 10 в дозе 900 мг и
- (d) в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 составлено для внутривенного введения.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение представляет собой цикл введения, предусматривающий в целом 26 недель лечения.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению или устранению симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, повреждения эндотелия, повреждения почек, почечной недостаточности, серозита, легочной гипертензии и полиорганной недостаточности по сравнению с исходным уровнем.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к (a) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, и (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне).

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к (a) количеству тромбоцитов, составляющему $50000/\text{мм}^3$ или больше, без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней, (b) уровню LDH, составляющему менее $1,5 \times \text{ULN}$, (c) отсутствию шистоцитов (если шистоциты присутствовали на исходном уровне)

и (d) по меньшей мере 50% снижению протеинурии по сравнению с исходным уровнем.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к благоприятному гематологическому ответу.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к нормализации уровня LDH, устранению потребности в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов и исчезновению шистоцитов.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к уровню гемоглобина, составляющему 8 г/дл или больше, без трансфузионной поддержки.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению уровня LDH, повышению количества тромбоцитов и/или повышению уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к нормальным уровням креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению в отношении дисфункции органов, ассоциированной с ТМА, в выделительной, сердечно-сосудистой, легочной системах, ЦНС и/или ЖКТ по сравнению с исходным уровнем.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению нежелательных явлений.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в сторону нормальных уровней биомаркеров, ассоциированных с воспалением сосудов (например, расщепленного рецептора 1 фактора некроза опухоли [TNF-R1]), повреждением и/или активацией эндотелия (например, тромбомодулина и расщепленной молекулы 1 адгезии клеток сосудов [VCAM-1]), повреждением почек (например, цистатина С) и/или белками системы комплемента и продуктами пути активации системы комплемента.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к изменению качества жизни по сравнению с исходным уровнем, оцениваемому посредством оценки качества жизни.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где оценку качества жизни осуществляют по инструментальной шкале для оценки качества жизни (PedsQL) или опроснику EQ-5D-5L).

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению уровней лактатдегидрогеназы (LDH) по сравнению с исходным уровнем.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению концентрации свободного C5 у пациента или снижению гемолиза эритроцитов (RBC); в частности, где лечение приводит к концентрации свободного C5, составляющей 0,5

мкг/мл или меньше, и/или гемолизу RBC, составляющему 20% или меньше, по сравнению с пациентом, которого не лечили.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови пациента, составляющей по меньшей мере 175 мкг/мл или больше.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациентом-человеком является пациент-ребенок.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациентом-человеком является взрослый пациент.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий назначение одного или нескольких мероприятий наилучшей поддерживающей терапии (BSC).

39. Способ по п. 38, где одно или несколько мероприятий BSC выбраны из группы, состоящей из трансфузионной поддержки, кортикостероидов, диализа и антигипертензивных лекарственных препаратов.

40. Набор для лечения тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-TMA), у пациента-человека, при этом набор содержит:

(а) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и

(b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из предыдущих пунктов.

41. Антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся:

(а) один раз в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(b) один раз в день 5 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до

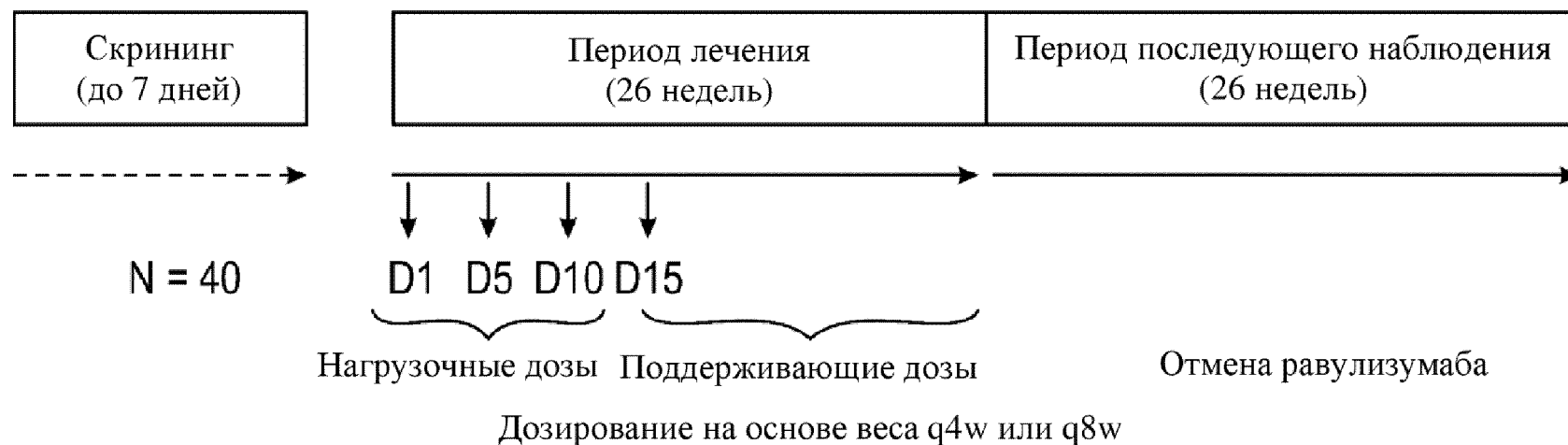
менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше;

(с) один раз в день 10 в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 300 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 900 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, и

(d) в день 15 и в последующий период один раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, или в день 15 и в последующий период один раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

42. Антитело по п. 41, где антитело определено как безопасное, переносимое, эффективное и достаточно неиммуногенное после IV введения множества доз для применения у пациентов-людей с HSCT-TMA.

По доверенности



	Нагрузочные дозы			Поддерживающие дозы
От 5 до менее 10 кг	D1 600 мг	D5 300 мг	D10 300 мг	300 мг q4w
От 10 до менее 20 кг	D1 600 мг	D5 300 мг	D10 300 мг	600 мг q4w
От 20 до менее 30 кг	D1 900 мг	D5 300 мг	D10 300 мг	2100 мг q8w
От 30 до менее 40 кг	D1 1200 мг	D5 300 мг	D10 300 мг	2700 мг q8w
От 40 до менее 60 кг	D1 2400 мг	D5 600 мг	D10 600 мг	3000 мг q8w
От 60 до менее 100 кг	D1 2700 мг	D5 900 мг	D10 900 мг	3300 мг q8w
100 кг или больше	D1 3000 мг	D5 900 мг	D10 900 мг	3600 мг q8w

Сокращения: D = день; q4w = один раз в 4 недели; q8w = один раз в 8 недель.

Фиг. 1

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	≤7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ/ПРОЦЕДУРЫ																
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ/СОГЛАСИЕ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА	X															
КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ	X															ПОДТВЕРДИТЕ ПРИГОДНОСТЬ ДЛЯ УЧАСТИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ДО ВВЕДЕНИЯ 1-Й ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА
МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ	X															
ИНФОРМАЦИЯ О HSCT	X															
ТРАНСФУЗИОННЫЙ АНАМНЕЗ	X															
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДААННЫЕ	X															
ВЕС И РОСТ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
АНАЛИЗ НА HIV- 1/HIV-2	X															ТЕСТ ПРИ СКРИНИНГЕ ИЛИ ЗАДОКУМЕНТИРОВАННЫЙ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ДО СКРИНИНГА

Фиг. 2

ADAMTS13	X															
СКРИНИНГ ST-HUS	X															
ТЕСТ КУМБСА, ПРЯМОЙ	X															
ТЕСТ НА БЕРЕМЕННОСТЬ (ТОЛЬКО ДЛЯ WOCBP)	X	X	X	X	X					X			X		X	АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СКРИНИНГЕ И EOS/ED. АНАЛИЗ МОЧИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ВО ВСЕ ДРУГИЕ ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ. ПРОВЕДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ЕСЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СЧИТАЕТ ЭТО НЕОБХОДИМЫМ
PEDSQL	X						X					X			X	ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ВОЗРАСТ КОТОРЫХ СОСТАВЛЯЕТ 2 ГОДА ИЛИ БОЛЬШЕ
	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	≤7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ВЫДАЙТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА	X															ПРОИНСТРУКТИРУЙТЕ УЧАСТНИКОВ НОСИТЬ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ ВСЕ ВРЕМЯ И ПРИНОСИТЬ ЕЕ НА ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ ВИЗИТЫ
ИЗУЧИТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	УЧАСТНИКИ ДОЛЖНЫ НОСИТЬ КАРТУ С СОБОЙ ВСЕ ВРЕМЯ ДО 8 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА

Фиг. 2 (продолжение)

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Х	ВЫПОЛНИТЕ ПОЛНОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ СКРИНИНГЕ И В ДЕНЬ 183; СОКРАЩЕННОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВСЕХ ДРУГИХ ВИЗИТАХ
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕННО	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ДАННЫЕ ПО ОСНОВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ БУДУТ СОБРАНЫ ДО ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ В ХОДЕ ВИЗИТОВ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ РАВУЛИЗУМАБА
ECG	X															Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ЭКГ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	X															Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ МОЖНО ПОЛУЧАТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ	
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ	
ДНИ	≤7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183		
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2		
ЭХОКАРДИОГРАММА	X															Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ

Фиг. 2 (продолжение)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ, ПАНЕЛЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ И АНАЛИЗ МОЧИ/БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРОЦЕДУРЫ	X																
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ	НЕПРЕРЫВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ																СМОТРИТЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ АНТИБИОТИКАМИ И ВАКЦИНАЦИЯМ
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
НЕОБХОДИМОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
МОНИТОРИНГ В ОТНОШЕНИИ PRES	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																При каждом визите осуществляйте мониторинг в отношении развития судорожных припадков, головной боли, изменения психического состояния и/или потери зрения ^a
АЕ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
СТАТУС ВЫЖИВАНИЯ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ															ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14		ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	≤7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183		

Фиг. 2 (продолжение)

ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ																
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/РD (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ МЕНЕЕ 20 КГ)		T,P	T,P	T,P	T,P	X	X	T,P	X	T,P	X	T,P	T,P	T,P	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ T (В ТЕЧЕНИЕ 90 МИН ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ) И P (В ТЕЧЕНИЕ 60 МИН ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ) ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОЗЫ РАВАЛИЗУМАБА И ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/РD X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) В ДНИ БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ.
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/РD (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ 20 КГ ИЛИ БОЛЬШЕ)		T,P	T,P	T,P	T,P	X	X	X	X	T,P	X	X	T,P	X	X	
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADA		T													X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ/ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ																
ОБРАЗЦЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ АНАЛИЗА РАСТВОРИМОГО C5B-9 (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ МЕНЕЕ 20 КГ)	X	T	T	T	T	X	X	T	X	T	X	T	T	T	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
ОБРАЗЦЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ АНАЛИЗА РАСТВОРИМОГО C5B-9 (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ 20 КГ ИЛИ БОЛЬШЕ)	X	T	T	T	T	X	X	X	X	T	X	X	T	X	X	
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГ О АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	X	T			T				X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ).
ОБРАЗЦЫ МОЧИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГ О АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	X	T			T				X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ).

Фиг. 2 (продолжение)

ОБРАЗЦЫ КРОВИ И БУККАЛЬНОГО МАЗКА ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО																ОДИН ОБРАЗЕЦ КРОВИ И ОДИН ОБРАЗЕЦ БУККАЛЬНОГО МАЗКА ДОЛЖНЫ БЫТЬ СОБРАНЫ ПРИ ЛЮБОМ ВИЗИТЕ С ДНЯ 21 ДО КОНЦА ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ
	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	≤7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА																
РАВУЛИЗУМАБ (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ МЕНЕЕ 20 КГ)		X	X	X	X			X		X		X	X	X		ВВОДИТЬ ПОСЛЕ ВСЕХ ДРУГИХ ТРЕБУЕМЫХ ТЕСТОВ/ПРОЦЕДУР, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПРОЦЕДУР СБОРА ОБРАЗЦОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ.
РАВУЛИЗУМАБ (УЧАСТНИКИ С ВЕСОМ 20 КГ ИЛИ БОЛЬШЕ)		X	X	X	X					X			X			

А ЕСЛИ ИМЕЕТСЯ ПОДОЗРЕНИЕ НА PRES/ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ТО ПРОВОДЯТ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ МРТ СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ PRES/ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И ПРИ ВИЗИТЕ ПРИ EOS/ED.

В ЭТИ ОБРАЗЦЫ ЯВЛЯЮТСЯ НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ. ИХ СЛЕДУЕТ СОБИРАТЬ ТОЛЬКО У УЧАСТНИКОВ, КОТОРЫЕ СОГЛАСНЫ НА СБОР ОБРАЗЦОВ ДНК

СОКРАЩЕНИЯ: ADA = АНТИТЕЛО К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ; ADAMTS13 = ДЕЗИНТЕГРИН И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА С ТРОМБОСПОНДИНОВЫМ МОТИВОМ ТИПА 1, ПРЕДСТАВИТЕЛЬ 13; AE = НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ; ЦНС = ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА; D = ДЕНЬ; ДНК = ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА; ECG = ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА; ED = ДОСРОЧНОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ; EOS = КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ; HIV = ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА; HSCT = ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК; МРТ = МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ; P = ПИК (Т. Е. В ТЕЧЕНИЕ 60 МИНУТ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ДОЗЫ); PD = ФАРМАКОДИНАМИКА; PEDSQL = ОБЩАЯ ОСНОВНАЯ ШКАЛА ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 4.0;

PK = ФАРМАКОКИНЕТИКА; PRES = СИНДРОМ УСТОЙЧИВОЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; SP = ПЕРИОД СКРИНИНГА; ST-HUS = ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ШИГА-ТОКСИНОМ; T = МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ (Т. Е. В ТЕЧЕНИЕ 90 МИНУТ ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ РАВУЛИЗУМАБА); V = ВИЗИТ; WOSVR = ЖЕНЩИНА С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ.

Фиг. 2 (продолжение)

	ПЕРИОД ПОСЛЕДУЮЩЕГО				ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ	V15	V16	V17	V18	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ.
Визит в исследовательский центр или визит домой ^a	S/H	S/H	S/H	S	
ДНИ (ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ $\pm$ 7 ДНЕЙ)	D239	D295	D337	D365 (EOS)/ED ^b	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ/ПРОЦЕДУРЫ					
ВЕС	X	X	X	X	
ТЕСТ НА БЕРЕМЕННОСТЬ (ТОЛЬКО ДЛЯ WOCBP)				X	АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ EOS/ED. ПРОВЕДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ЕСЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СЧИТАЕТ ЭТО НЕОБХОДИМЫМ
PEDSQL	X			X	ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ВОЗРАСТ КОТОРЫХ СОСТАВЛЯЕТ 2 ГОДА ИЛИ БОЛЬШЕ
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	X	X	X	X	ВЫПОЛНИТЕ ПОЛНОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ED/EOS И СОКРАЩЕННОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВСЕХ ДРУГИХ ВИЗИТАХ
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ	X	X	X	X	
ЭКГ	X			X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ЭКГ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ				X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ МОЖНО ПОЛУЧАТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
ЭХОКАРДИОГРАММА				X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	X	X	X	X	КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ, ПАНЕЛЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ И АНАЛИЗ МОЧИ/БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ
ИЗУЧИТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА	X	X	X	X	УЧАСТНИКИ ДОЛЖНЫ НОСИТЬ КАРТУ С СОБОЙ ВСЕ ВРЕМЯ ДО 8 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА

Фиг. 3

СТАТУС ВЫЖИВАНИЯ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
МОНИТОРИНГ В ОТНОШЕНИИ PRES	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				При каждом визите осуществляйте мониторинг в отношении развития судорожных припадков, головной боли, изменения психического состояния и/или потери зрения ^c
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ	НЕПРЕРЫВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ				СМОТРИТЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ АНТИБИОТИКАМИ И ВАКЦИНАЦИЯМ
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
НЕОБХОДИМОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
АЕ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
	ПЕРИОД ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ				ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ	V15	V16	V17	V18	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ.
ВИЗИТ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИЛИ ВИЗИТ ДОМОЙ ^a	S/H	S/H	S/H	S	
ДНИ (ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ ± 7 ДНЕЙ)	D239	D295	D365	D365 (EOS)/ED ^b	
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ					
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/PD	X			X	СОБЕРИТЕ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ВИЗИТА).
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADA				X	
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ/ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ					
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ (ВКЛЮЧАЯ РАСТВОРИМЫЙ C5B-9)	X	X	X	X	

Фиг. 3 (продолжение)

ОБРАЗЦЫ МОЧИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ (ВКЛЮЧАЯ РАСТВОРИМЫЙ C5B-9)	X	X	X	X	
--	---	---	---	---	--

^a В СЛУЧАЕ РАЗРЕШЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА/РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ/КОМИТЕТОВ ПО ВОПРОСАМ ЭТИКИ, ВИЗИТЫ МОЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬ ДОМА У УЧАСТНИКА С ПОМОЩЬЮ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ВИЗИТЫ ДОМОЙ. ЭТИ ВИЗИТЫ ТАКЖЕ МОЖНО ПРОВОДИТЬ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ, ЕСЛИ ЭТО ПРЕДПОЧИТАЕТ УЧАСТНИК/ИССЛЕДОВАТЕЛЬ.

^b ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЕН ТЕЛЕФОННЫЙ ЗВОНОК ПО ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА ДЛЯ СБОРА ИНФОРМАЦИИ ОБ АЕ И ИНФОРМАЦИИ О СОПУТСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ.

^c ЕСЛИ ИМЕЕТСЯ ПОДОЗРЕНИЕ НА PRES/ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ТО НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ МРТ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ PRES/ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И ПРИ ED/EOS.

СОКРАЩЕНИЯ: ADA = АНТИТЕЛО К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ; АЕ = НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ; ЦНС = ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА; D = ДЕНЬ; ДНК = ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА; ECG = ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА; ED = ДОСРОЧНОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ; EOS = КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ; Н = ВИЗИТ ДОМОЙ; МРТ = МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ; PD = ФАРМАКОДИНАМИКА; REDSQL = ОБЩАЯ ОСНОВНАЯ ШКАЛА ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 4.0; PK = ФАРМАКОКИНЕТИКА; PRES = СИНДРОМ УСТОЙЧИВОЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; S = ВИЗИТ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР; V = ВИЗИТ; WOCVR = ЖЕНЩИНА С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ.

Фиг. 3 (продолжение)

ID № _____
 ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
 ВЕРСИЯ 4.0

ПАТЕНТНЫЙ ОТЧЕТ ДЛЯ ДЕТЕЙ ЯСЕЛЬНОГО ВОЗРАСТА (2-4 ГОДА)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА**. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ **НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ** БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА** В ТЕЧЕНИЕ **ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА**, ОБВЕДЯ:

- 0. ЕСЛИ ЭТО **НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1. ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2. ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3. ЕСЛИ ЭТО **ЧАСТО** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4. ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ ВСЕГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ ПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ НЕПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ.

ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА, ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ.

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО РЕБЕНКА БЫЛО...

ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ХОДЬБА	0	1	2	3	4
2. БЕГ	0	1	2	3	4
3. УЧАСТИЕ В АКТИВНОЙ ИГРЕ ИЛИ ВЫПОЛНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО УПРАЖНЕНИЯ	0	1	2	3	4
4. ПОДНЯТИЕ ЧЕГО-НИБУДЬ ТЯЖЕЛОГО	0	1	2	3	4
5. КУПАНИЕ	0	1	2	3	4
6. ПОМОЩЬ В ПОДНЯТИИ ЕГО ИЛИ ЕЕ ИГРУШЕК	0	1	2	3	4
7. ИСПЫТЫВАЕТ БОЛИ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. БОИТСЯ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. ЧУВСТВО ГРУСТИ ИЛИ ПЕЧАЛИ	0	1	2	3	4
3. ЧУВСТВО ЗЛОСТИ	0	1	2	3	4
4. ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. БЕСПОКОЙСТВО	0	1	2	3	4

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ИГРА С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ДЕТИ НЕ ХОТЯТ ИГРАТЬ С НИМ ИЛИ С НЕЙ	0	1	2	3	4
3. ЕГО ДРАЗНЯТ ДРУГИЕ ДЕТИ	0	1	2	3	4
4. НЕ СПОСОБЕН(СПОСОБНА) ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ДЕТИ ЕГО ИЛИ ЕЕ ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. ДЕРЖИТСЯ НА РАВНЫХ ПРИ ИГРЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4

*ПОЖАЛУЙСТА, ЗАПОЛНИТЕ ЭТОТ РАЗДЕЛ, ЕСЛИ ВАШ РЕБЕНОК ПОСЕЩАЕТ ШКОЛУ ИЛИ ДЕТСКИЙ САД

ШКОЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ВЫПОЛНЕНИЕ ТЕХ ЖЕ ШКОЛЬНЫХ АКТИВНОСТЕЙ, ЧТО И СВЕРСТНИКИ	0	1	2	3	4
2. ПРОПУСК ШКОЛЫ/ДЕТСКОГО САДА ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
3. ПРОПУСК ШКОЛЫ/ДЕТСКОГО САДА ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – ПАТЕНТ (2-4) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
 АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
 PEDSQL-4.0-CORE-PT_СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

Фиг. 4 (продолжение)

ID № _____
ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (5-7 ЛЕТ)

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ИНТЕРВЬЮЕРА:
Я СОБИРАЮСЬ ЗАДАТЬ ВАМ НЕСКОЛЬКО ВОПРОСОВ ПО ПОВОДУ ВЕЩЕЙ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ПРОБЛЕМАТИЧНЫМИ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ДЕТЕЙ. Я ХОЧУ ЗНАТЬ, НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМИ ЭТИ ВЕЩИ МОГУТ БЫТЬ ДЛЯ ВАС.

ПОКАЖИТЕ РЕБЕНКУ ОБРАЗЕЦ И УКАЗЫВАЙТЕ НА ОТВЕТЫ, ПОКА ЧИТАЕТЕ.

ЕСЛИ ЭТО **ВОВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА** ДЛЯ ВАС, УКАЖИТЕ НА СМЕЮЩЕЕСЯ ЛИЦО

ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ ДЛЯ ВАС, УКАЖИТЕ НА ЛИЦО В СЕРЕДИНЕ

ЕСЛИ ЭТО ЯВЛЯЕТСЯ **БОЛЬШОЙ** ПРОБЛЕМОЙ ДЛЯ ВАС, УКАЖИТЕ НА ХМУРОЕ ЛИЦО

Я ПРОЧИТАЮ КАЖДЫЙ ВОПРОС. УКАЗЫВАЙТЕ НА КАРТИНКИ, ЧТОБЫ ПОКАЗАТЬ МНЕ, НАСКОЛЬКО ЭТО ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ ДЛЯ ВАС. ДАВАЙТЕ ПОПРОБУЕМ СНАЧАЛА ПОПРАКТИКОВАТЬСЯ.

	ВОВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА	ИНОГДА	БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА
ТРУДНО ЛИ ВАМ ЩЕЛКНУТЬ ПАЛЬЦАМИ			

ПОПРОСИТЕ РЕБЕНКА ПРОДЕМОНСТРИРОВАТЬ ЩЕЛЧОК ЕГО ИЛИ ЕЕ ПАЛЬЦАМИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОГО, КАКОЙ БЫЛ ОТВЕТ НА ВОПРОС – ПРАВИЛЬНЫЙ ИЛИ НЕПРАВИЛЬНЫЙ. ПОВТОРИТЕ ВОПРОС, ЕСЛИ РЕБЕНОК ДЕМОНСТРИРУЕТ ОТВЕТ, ОТЛИЧНЫЙ ОТ ЕГО ИЛИ ЕЕ ДЕЙСТВИЯ.

PEDSQL 4.0 – (5-7) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
 АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА

ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-УС-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ –
 ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ PEDSQL-4.0-CORE-УС_AU4.0-ENG-USORI

ПОДУМАЙТЕ О ТОМ, КАК ВЫ ЧУВСТВОВАЛИ СЕБЯ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ НЕСКОЛЬКИХ НЕДЕЛЬ. ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОСЛУШАЙТЕ КАЖДОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ И СКАЖИТЕ МНЕ, НАСКОЛЬКО ЭТО ПРОБЛЕМАТИЧНО ДЛЯ ВАС. ПОСЛЕ ПРОЧТЕНИЯ ПУНКТА УКАЖИТЕ ЖЕСТОМ НА ОБРАЗЕЦ. ЕСЛИ РЕБЕНОК СОМНЕВАЕТСЯ ИЛИ КАЖЕТСЯ, ЧТО ОН НЕ ПОНИМАЕТ КАК ОТВЕЧАТЬ, ПРОЧИТАЙТЕ ВАРИАНТ ОТВЕТА, УКАЗЫВАЯ НА ЛИЦА.

ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	ВО ВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА	ИНОГДА	БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА
1. ТРУДНО ЛИ ВАМ ХОДИТЬ	0	2	4
2. ТРУДНО ЛИ ВАМ БЕГАТЬ	0	2	4
3. ТРУДНО ЛИ ВАМ ЗАНИМАТЬСЯ СПОРТОМ ИЛИ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ	0	2	4
4. ТРУДНО ЛИ ВАМ ПОДНИМАТЬ БОЛЬШИЕ ВЕЩИ	0	2	4
5. ТРУДНО ЛИ ВАМ ПРИНИМАТЬ ВАННУ ИЛИ ДУШ	0	2	4
6. ТРУДНО ЛИ ВАМ ЗАНИМАТЬСЯ ДЕЛАМИ (НАПРИМЕР, ПОДНИМАТЬ ВАШИ ИГРУШКИ)	0	2	4
7. ИСПЫТЫВАЕТЕ ЛИ ВЫ БОЛИ ИЛИ СКУКУ (ГДЕ? _____)	0	2	4
8. ВЫ КОГДА-НИБУДЬ ЧУВСТВУЕТЕ СЕБЯ СЛИШКОМ УСТАВШИМ, ЧТОБЫ ИГРАТЬ	0	2	4

ПОМНИТЕ, СКАЖИТЕ МНЕ НАСКОЛЬКО ЭТО БЫЛО ПРОБЛЕМАТИЧНО ДЛЯ ВАС В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ НЕСКОЛЬКИХ НЕДЕЛЬ.

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	ВО ВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА	ИНОГДА	БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА
1. ЧУВСТВУЕТЕ ЛИ ВЫ, ЧТО НАПУГАНЫ	0	2	4
2. ЧУВСТВУЕТЕ ЛИ ВЫ ГРУСТЬ	0	2	4
3. ЧУВСТВУЕТЕ ЛИ ВЫ ЗЛОСТЬ	0	2	4
4. ИСПЫТЫВАЕТЕ ЛИ ВЫ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	2	4
5. БЕСПОКОИТЕСЬ ЛИ ВЫ О ТОМ, ЧТО С ВАМИ ПРОИЗОЙДЕТ	0	2	4

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	ВО ВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА	ИНОГДА	БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА
1. ТРУДНО ЛИ ВАМ ЛАДИТЬ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	2	4
2. ГОВОРЯТ ЛИ ДРУГИЕ ДЕТИ, ЧТО ОНИ НЕ ХОТЯТ ИГРАТЬ С ВАМИ	0	2	4
3. ДРАЗНЯТ ЛИ ВАС ДРУГИЕ ДЕТИ	0	2	4
4. МОГУТ ЛИ ДРУГИЕ ДЕТИ ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО НЕ МОЖЕТЕ ДЕЛАТЬ ВЫ	0	2	4
5. ТЯЖЕЛО ЛИ ВАМ БЫТЬ НА РАВНЫХ ПРИ ИГРЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	2	4

ШКОЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	ВО ВСЕ НЕ ПРОБЛЕМА	ИНОГДА	БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА
1. ТРУДНО ЛИ ВАМ ФОКУСИРОВАТЬСЯ В ШКОЛЕ	0	2	4
2. ЗАБЫВАЕТЕ ЛИ ВЫ ЧТО-ЛИБО	0	2	4
3. ТРУДНО ЛИ ВАМ ДЕЛАТЬ УРОКИ	0	2	4
4. ПРОПУСКАЕТЕ ЛИ ВЫ ШКОЛУ ПО ПРИЧИНЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	2	4
5. ПРОПУСКАЕТЕ ЛИ ВЫ ШКОЛУ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	2	4

PEDSQL 4.0 – (5-7)

НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-YC-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ
PEDSQL-4.0-CORE-YC_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 5 (продолжение)

ID № _____

ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ РОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА (5-7 ЛЕТ)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА**. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ, **НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ** БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА** В ТЕЧЕНИЕ **ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА**, ОБВЕДЯ:

- 0, ЕСЛИ ЭТО **НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2, ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3, ЕСЛИ ЭТО **ЧАСТО** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ ВСЕГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ НЕПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ
 ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
 ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ.

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (5-7) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ
 РАЗРЕШЕНИЯ

АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА

ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-РУС-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ –
 ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-РУС_AU4.0-ENG-USORI

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО РЕБЕНКА БЫЛО...

ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ХОДЬБА НА РАССТОЯНИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО КВАРТАЛА	0	1	2	3	4
2. БЕГ	0	1	2	3	4
3. УЧАСТИЕ В СПОРТИВНОМ МЕРОПРИЯТИИ ИЛИ ВЫПОЛНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО УПРАЖНЕНИЯ	0	1	2	3	4
4. ПОДНЯТИЕ ЧЕГО-НИБУДЬ ТЯЖЕЛОГО	0	1	2	3	4
5. ПРИЕМ ИМ ИЛИ ЕЙ ВАННЫ ИЛИ ДУША	0	1	2	3	4
6. ВЫПОЛНЕНИЕ РАБОТЫ, НАПРИМЕР, ПОДНЯТИЕ ЕГО ИЛИ ЕЕ ИГРУШЕК	0	1	2	3	4
7. ИСПЫТЫВАЕТ БОЛИ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. БОИТСЯ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. ЧУВСТВО ГРУСТИ ИЛИ ПЕЧАЛИ	0	1	2	3	4
3. ЧУВСТВО ЗЛОСТИ	0	1	2	3	4
4. ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. БЕСПОКОЙСТВО О ТОМ, ЧТО С НИМ ИЛИ С НЕЙ ПРОИЗОЙДЕТ	0	1	2	3	4

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ОБЩЕНИЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ДЕТИ НЕ ХОТЯТ БЫТЬ ЕГО ИЛИ ЕЕ ДРУГОМ	0	1	2	3	4
3. ЕГО ДРАЗНЯТ ДРУГИЕ ДЕТИ	0	1	2	3	4
4. НЕ СПОСОБЕН(СПОСОБНА) ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ДЕТИ ЕГО ИЛИ ЕЕ ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. ДЕРЖИТСЯ НА РАВНЫХ ПРИ ИГРЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4

ШКОЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. СОСРЕДОТОЧЕНИЕ В КЛАССЕ	0	1	2	3	4
2. ЗАБЫВАЕТ ЧТО-ЛИБО	0	1	2	3	4
3. СПРАВЛЯЕТСЯ СО ШКОЛЬНЫМИ МЕРОПРИЯТИЯМИ	0	1	2	3	4
4. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
5. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (5-7) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-РУС-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ
PEDSQL-4.0-CORE-РУС_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 6 (продолжение)

ID № _____
ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ ДЛЯ ДЕТЕЙ (8-12 ЛЕТ)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ ВАС. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ ВАС В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА, ОБВЕДЯ:

- 0, ЕСЛИ ЭТО **НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2, ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3, ЕСЛИ ЭТО **ЧАСТО** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ ВСЕГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ НЕПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ
 ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
 ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ.

PEDSQL 4.0 – (8-12) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
 АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА
 ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-C-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ –
 ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ
 PEDSQL-4.0-CORE-C_AU4.0-ENG-USORI

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ЭТО БЫЛО ДЛЯ ВАС...

О МОЕМ ЗДОРОВЬЕ И АКТИВНОСТЯХ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. МНЕ ТРУДНО ХОДИТЬ НА РАССТОЯНИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО КВАРТАЛА	0	1	2	3	4
2. МНЕ ТРУДНО БЕГАТЬ	0	1	2	3	4
3. МНЕ ТРУДНО ЗАНИМАТЬСЯ СПОРТИВНЫМИ МЕРОПРИЯТИЯМИ ИЛИ УПРАЖНЕНИЯМИ	0	1	2	3	4
4. МНЕ ТРУДНО ПОДНИМАТЬ ЧТО-ТО ТЯЖЕЛОЕ	0	1	2	3	4
5. МНЕ ТРУДНО САМОМУ ПРИНИМАТЬ ВАННУ ИЛИ ДУШ	0	1	2	3	4
6. МНЕ ТРУДНО ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ ПО ДОМУ	0	1	2	3	4
7. Я ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. У МЕНЯ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

О МОИХ ЧУВСТВАХ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. Я БОЮСЬ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. Я ЧУВСТВУЮ ГРУСТЬ ИЛИ ПЕЧАЛЬ	0	1	2	3	4
3. Я ЧУВСТВУЮ ЗЛОСТЬ	0	1	2	3	4
4. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. Я БЕСПОКОИСЬ О ТОМ, ЧТО СО МНОЙ ПРОИЗОЙДЕТ	0	1	2	3	4

КАК Я ОБЩАЮСЬ С ДРУГИМИ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ОБЩЕНИИ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ДЕТИ НЕ ХОТЯТ БЫТЬ МОИМИ ДРУЗЬЯМИ	0	1	2	3	4
3. ДРУГИЕ ДЕТИ ДРАЗНЯТ МЕНЯ	0	1	2	3	4
4. Я НЕ МОГУ ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ДЕТИ МОЕГО ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. МНЕ ТЯЖЕЛО БЫТЬ НА РАВНЫХ ПРИ ИГРЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4

О ШКОЛЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. МНЕ ТЯЖЕЛО ФОКУСИРОВАТЬСЯ В КЛАССЕ	0	1	2	3	4
2. Я ЗАБЫВАЮ ЧТО-ЛИБО	0	1	2	3	4
3. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ, КОГДА ДЕЛАЮ УРОКИ	0	1	2	3	4
4. Я ПРОПУСКАЮ ШКОЛУ ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
5. Я ПРОПУСКАЮ ШКОЛУ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – (8-12)

НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ

АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-C-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-C_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 7 (продолжение)

ID № _____
ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
 ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ РОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ (8-12 ЛЕТ)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА**. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ, **НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ** БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ **ВАШЕГО РЕБЕНКА** В ТЕЧЕНИЕ **ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА**, ОБВЕДЯ:

- 0, ЕСЛИ ЭТО НИКОГДА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1, ЕСЛИ ЭТО ПОЧТИ НИКОГДА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2, ЕСЛИ ЭТО ИНОГДА ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3, ЕСЛИ ЭТО ЧАСТО ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4, ЕСЛИ ЭТО ПОЧТИ ВСЕГДА ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ ПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ НЕПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ.
 ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
 ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (8-12) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ

АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА

ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-PC-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-PC_AU4.0-ENG-USORI

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО РЕБЕНКА БЫЛО...

ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ХОДЬБА НА РАССТОЯНИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО КВАРТАЛА	0	1	2	3	4
2. БЕГ	0	1	2	3	4
3. УЧАСТИЕ В СПОРТИВНОМ МЕРОПРИЯТИИ ИЛИ ВЫПОЛНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО УПРАЖНЕНИЯ	0	1	2	3	4
4. ПОДНЯТИЕ ЧЕГО-НИБУДЬ ТЯЖЕЛОГО	0	1	2	3	4
5. ПРИЕМ ИМ ИЛИ ЕЙ ВАННЫ ИЛИ ДУША	0	1	2	3	4
6. ВЫПОЛНЕНИЕ РАБОТЫ ПО ДОМУ	0	1	2	3	4
7. ИСПЫТЫВАЕТ БОЛИ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. БОИТСЯ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. ЧУВСТВО ГРУСТИ ИЛИ ПЕЧАЛИ	0	1	2	3	4
3. ЧУВСТВО ЗЛОСТИ	0	1	2	3	4
4. ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. БЕСПОКОЙСТВО О ТОМ, ЧТО С НИМ ИЛИ С НЕЙ ПРОИЗОЙДЕТ	0	1	2	3	4

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ОБЩЕНИЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ДЕТИ НЕ ХОТЯТ БЫТЬ ЕГО ИЛИ ЕЕ ДРУГОМ	0	1	2	3	4
3. ЕГО ДРАЗНЯТ ДРУГИЕ ДЕТИ	0	1	2	3	4
4. НЕ СПОСОБЕН(СПОСОБНА) ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ДЕТИ ЕГО ИЛИ ЕЕ ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. ДЕРЖИТСЯ НА РАВНЫХ ПРИ ИГРЕ С ДРУГИМИ ДЕТЬМИ	0	1	2	3	4

ШКОЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. СОСРЕДОТОЧЕНИЕ В КЛАССЕ	0	1	2	3	4
2. ЗАБЫВАЕТ ЧТО-ЛИБО	0	1	2	3	4
3. СПРАВЛЯЕТСЯ С УРОКАМИ	0	1	2	3	4
4. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
5. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (8-12) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAM, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-PC-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ
ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-PC_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 8 (продолжение)

ID № _____
ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ (13-18 ЛЕТ)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ ВАС. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ, **НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ** БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ ВАС В ТЕЧЕНИЕ **ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА**, ОБВЕДЯ:

- 0, ЕСЛИ ЭТО **НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2, ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3, ЕСЛИ ЭТО **ЧАСТО** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ ВСЕГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ ПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ НЕПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ.
 ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
 ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ

PEDSQL 4.0 – (13-18) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ
 АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА
 ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-A-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ –
 ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-A_AU4.0-ENG-USORI

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ЭТО БЫЛО ДЛЯ ВАС...

О МОЕМ ЗДОРОВЬЕ И АКТИВНОСТЯХ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. МНЕ ТРУДНО ХОДИТЬ НА РАССТОЯНИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО КВАРТАЛА	0	1	2	3	4
2. МНЕ ТРУДНО БЕГАТЬ	0	1	2	3	4
3. МНЕ ТРУДНО ЗАНИМАТЬСЯ СПОРТИВНЫМИ МЕРОПРИЯТИЯМИ ИЛИ УПРАЖНЕНИЯМИ	0	1	2	3	4
4. МНЕ ТРУДНО ПОДНИМАТЬ ЧТО-ТО ТЯЖЕЛОЕ	0	1	2	3	4
5. МНЕ ТРУДНО САМОМУ ПРИНИМАТЬ ВАННУ ИЛИ ДУШ	0	1	2	3	4
6. МНЕ ТРУДНО ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ ПО ДОМУ	0	1	2	3	4
7. Я ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. У МЕНЯ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

О МОИХ ЧУВСТВАХ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. Я БОЮСЬ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. Я ЧУВСТВУЮ ГРУСТЬ ИЛИ ПЕЧАЛЬ	0	1	2	3	4
3. Я ЧУВСТВУЮ ЗЛОСТЬ	0	1	2	3	4
4. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. Я БЕСПОКОИСЬ О ТОМ, ЧТО СО МНОЙ ПРОИЗОЙДЕТ	0	1	2	3	4

КАК Я ОБЩАЮСЬ С ДРУГИМИ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ОБЩЕНИИ С ДРУГИМИ ПОДРОСТКАМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ НЕ ХОТЯТ БЫТЬ МОИМИ ДРУЗЬЯМИ	0	1	2	3	4
3. ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ ДРАЗНЯТ МЕНЯ	0	1	2	3	4
4. Я НЕ МОГУ ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ МОЕГО ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. МНЕ ТРУДНО БЫТЬ НА РАВНЫХ С МОИМИ СВЕРСТНИКАМИ	0	1	2	3	4

О ШКОЛЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. МНЕ ТЯЖЕЛО ФОКУСИРОВАТЬСЯ В КЛАССЕ	0	1	2	3	4
2. Я ЗАБЫВАЮ ЧТО-ЛИБО	0	1	2	3	4
3. Я ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ, КОГДА ДЕЛАЮ УРОКИ	0	1	2	3	4
4. Я ПРОПУСКАЮ ШКОЛУ ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
5. Я ПРОПУСКАЮ ШКОЛУ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – (13-18)

НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ

АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-A-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-A_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 9 (продолжение)

ID № _____
ДАТА: _____

PEDSQL™
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ВЕРСИЯ 4.0

ОТЧЕТ РОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ (13-18 ЛЕТ)

УКАЗАНИЯ

НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ДЛЯ **ВАШЕГО ПОДРОСТКА**. ПОЖАЛУЙСТА, СООБЩИТЕ НАМ, **НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ** БЫЛ КАЖДЫЙ ВОПРОС ДЛЯ ВАШЕГО ПОДРОСТКА В ТЕЧЕНИЕ **ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА**, ОБВЕДЯ:

- 0, ЕСЛИ ЭТО **НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 1, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ НИКОГДА** НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 2, ЕСЛИ ЭТО **ИНОГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 3, ЕСЛИ ЭТО **ЧАСТО** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ
- 4, ЕСЛИ ЭТО **ПОЧТИ ВСЕГДА** ЯВЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМОЙ

НЕТ ПРАВИЛЬНЫХ ИЛИ НЕПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ.
 ЕСЛИ ВЫ НЕ ПОНИМАЕТЕ ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
 ОБРАТИТЕСЬ ЗА ПОМОЩЬЮ

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (13-18)
 РАЗРЕШЕНИЯ

НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ

АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА

ЗАЩИЩЕНЫ
 01/00

PEDSQL-4.0 CORE-PA-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ –
 ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-PA_AU4.0-ENG-USORI

В ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ НАСКОЛЬКО ПРОБЛЕМАТИЧНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ПОДРОСТКА БЫЛО...

ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ХОДЬБА НА РАССТОЯНИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО КВАРТАЛА	0	1	2	3	4
2. БЕГ	0	1	2	3	4
3. УЧАСТИЕ В СПОРТИВНОМ МЕРОПРИЯТИИ ИЛИ ВЫПОЛНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО УПРАЖНЕНИЯ	0	1	2	3	4
4. ПОДНЯТИЕ ЧЕГО-НИБУДЬ ТЯЖЕЛОГО	0	1	2	3	4
5. ПРИЕМ ИМ ИЛИ ЕЙ ВАННЫ ИЛИ ДУША	0	1	2	3	4
6. ВЫПОЛНЕНИЕ РАБОТЫ ПО ДОМУ	0	1	2	3	4
7. ИСПЫТЫВАЕТ БОЛИ ИЛИ СКУКУ	0	1	2	3	4
8. НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЭНЕРГИИ	0	1	2	3	4

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. БОИТСЯ ИЛИ НАПУГАН	0	1	2	3	4
2. ЧУВСТВО ГРУСТИ ИЛИ ПЕЧАЛИ	0	1	2	3	4
3. ЧУВСТВО ЗЛОСТИ	0	1	2	3	4
4. ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ	0	1	2	3	4
5. БЕСПОКОЙСТВО О ТОМ, ЧТО С НИМ ИЛИ С НЕЙ ПРОИЗОЙДЕТ	0	1	2	3	4

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. ОБЩЕНИЕ С ДРУГИМИ ПОДРОСТКАМИ	0	1	2	3	4
2. ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ НЕ ХОТЯТ БЫТЬ ЕГО ИЛИ ЕЕ ДРУГОМ	0	1	2	3	4
3. ЕГО ДРАЗНЯТ ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ	0	1	2	3	4
4. НЕ СПОСОБЕН(СПОСОБНА) ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО МОГУТ ДЕЛАТЬ ДРУГИЕ ПОДРОСТКИ ЕГО ИЛИ ЕЕ ВОЗРАСТА	0	1	2	3	4
5. ДЕРЖИТСЯ НА РАВНЫХ С ДРУГИМИ ПОДРОСТКАМИ	0	1	2	3	4

ШКОЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ (ПРОБЛЕМЫ С...)	НИКОГ ДА	ПОЧТИ НИКОГДА	ИНОГДА	ЧАСТО	ПОЧТИ ВСЕГДА
1. СОСРЕДОТОЧЕНИЕ В КЛАССЕ	0	1	2	3	4
2. ЗАБЫВАЕТ ЧТО-ЛИБО	0	1	2	3	4
3. СПРАВЛЯЕТСЯ СО УРОКАМИ	0	1	2	3	4
4. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПЛОХОГО САМОЧУВСТВИЯ	0	1	2	3	4
5. ПРОПУСК ШКОЛЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА ИЛИ БОЛЬНИЦЫ	0	1	2	3	4

PEDSQL 4.0 – ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ (13-18) НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ БЕЗ РАЗРЕШЕНИЯ

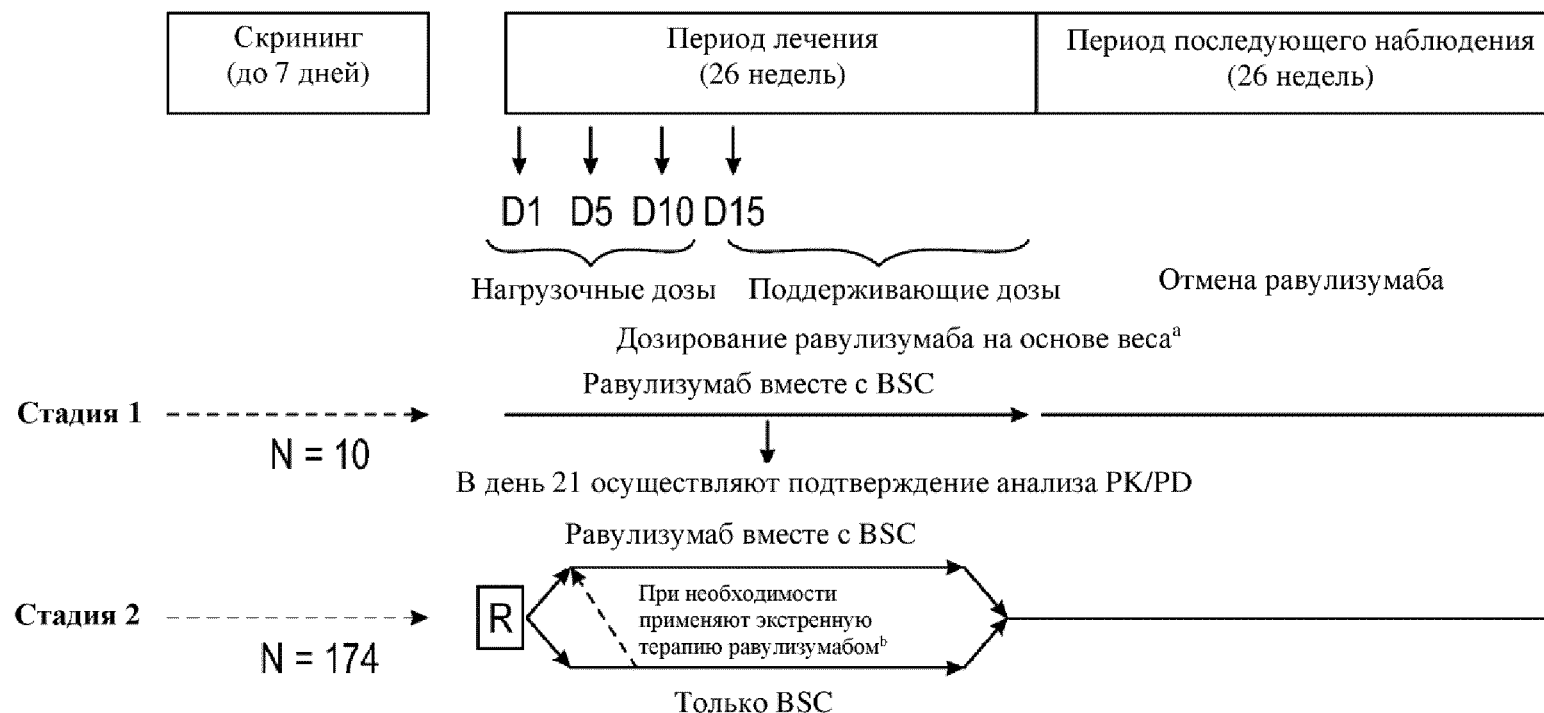
АВТОРСКИЕ ПРАВА © 1998 JW VAMI, PH.D. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

01/00

PEDSQL-4.0 CORE-PA-СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ/НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ – ИСХОДНАЯ ВЕРСИЯ

PEDSQL-4.0-CORE-PA_AU4.0-ENG-USORI

Фиг. 10 (продолжение)



Сокращения: BSC = наилучшая поддерживающая терапия; D = день; PD = фармакодинамический; PK = фармакокинетический; q8w = один раз в 8 недель; R = рандомизация.

^aНачальное дозирование на основе веса (стадия 1): от 30 до менее 40 кг, D1 = 1200 мг, D5 = 300 мг, D 10 = 300 мг, поддерживающая доза (D15 и далее) = 2700 мг q8w; от 40 до менее 60 кг, D1 = 2400 мг, D5 = 600 мг, D10 = 600 мг, поддерживающая доза (D15 и далее) = 3000 мг q8w; от 60 до менее 100 кг, D1 = 2700 мг, D5 = 900 мг, D10 = 900 мг, поддерживающая доза (D15 и далее) = 3300 мг q8w; более 100 кг, D1 = 3000 мг, D5 = 900 мг, D10 = 900 мг, поддерживающая доза (D15 и далее) = 3600 мг q8w.

^bЭкстренная терапия равулизумабом будет разрешена для участников, которые определены как пациенты, не отвечающие на лечение с ранним отсутствием ответа, которых рандомизируют для получения только BSC. Участники, которые получают экстренную терапию, начнут новый 26-недельный период лечения, следуя SoA, как указано для участников, получающих экстренную терапию равулизумабом.

Фиг. 11

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	-7 дней	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ/ПРОЦЕДУРЫ																
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ/СОГЛАСИЕ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА	X															
ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧ ЕНИЯ	X															ПОДТВЕРДИТЕ КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ 1-Й ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА (СТАДИЯ 1) ИЛИ РАНДОМИЗАЦИЕЙ (СТАДИЯ 2)
МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ	X															
ИНФОРМАЦИЯ О HSCT	X															
ТРАНСФУЗИОННЫЙ АНАМНЕЗ	X															
ДЕМОГРАФИЧЕСК ИЕ ДАННЫЕ	X															
ВЕС И РОСТ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ПРИ СКРИНИНГЕ БУДЕТ СОБРАНА ТОЛЬКО ИНФОРМАЦИЯ О РОСТЕ
АНАЛИЗ НА HIV- 1/HIV-2	X															ТЕСТ ПРИ СКРИНИНГЕ ИЛИ ЗАДОКУМЕНТИРОВАННЫЙ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ДО СКРИНИНГА

Фиг. 12

ADAMTS13	X															
СКРИНИНГ ST-HUS	X															

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	-7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ТЕСТ КУМБСА, ПРЯМОЙ	X															
ТЕСТ НА БЕРЕМЕННОСТЬ (ТОЛЬКО ДЛЯ WOSVR)	X	X	X	X	X					X			X		X	АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СКРИНИНГЕ И EOS/ED. АНАЛИЗ МОЧИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ВО ВСЕ ДРУГИЕ ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ. ПРОВЕДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ЕСЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СЧИТАЕТ ЭТО НЕОБХОДИМЫМ.
EQ-5D-5L	X					X						X			X	
ВЫДАЙТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА	X															ПРОИНСТРУКТИРУЙТЕ УЧАСТНИКОВ НОСИТЬ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ ВСЕ ВРЕМЯ И ПРИНОСИТЬ ЕЕ НА ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ ВИЗИТЫ
ИЗУЧИТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	УЧАСТНИКИ ДОЛЖНЫ НОСИТЬ КАРТУ С СОБОЙ ВСЕ ВРЕМЯ ДО 8 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА

Фиг. 12 (продолжение)

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ВЫПОЛНИТЕ ПОЛНОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ СКРИНИНГЕ И В ДЕНЬ 183 И СОКРАЩЕННОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВСЕХ ДРУГИХ ВИЗИТАХ
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ДАННЫЕ ПО ОСНОВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ БУДУТ СОБРАНЫ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ В ХОДЕ ВИЗИТОВ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ РАВУЛИЗУМАБА
ЭКГ	X															ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ЭКГ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ.

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	-7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	
РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	X														X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ МОЖНО ПОЛУЧАТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
ЭХОКАРДИОГРАММА	X														X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ

Фиг. 12 (продолжение)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Клинический анализ крови, панель свертывания крови, биохимический анализ крови и анализ мочи/биохимический анализ мочи ^a
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРОЦЕДУРЫ	X																
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТКАМИ	НЕПРЕРЫВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ																
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
НЕОБХОДИМОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																
МОНИТОРИНГ В ОТНОШЕНИИ PRES	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																При каждом визите осуществляйте мониторинг в отношении развития судорожных припадков, головной боли, изменения психического состояния и/или потери зрения ^b
AE	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ																

	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ																ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕЕ ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	-7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183			
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2			

Фиг. 12 (продолжение)

СТАТУС ВЫЖИВАНИЯ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ															
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ																
Образцы крови для анализа PK/PD ^c	T,P	T,P	T,P	T,P	T,P	X	X	X	X	T,P	X	X	T,P	X	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ T (В ТЕЧЕНИЕ 90 МИН ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ), P (В ТЕЧЕНИЕ 60 МИН ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ) (ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОЗЫ РАВАЛИЗУМАБА) И X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ).
Образцы крови для определения ADA ^d	T									T					X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ/ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ																
ОБРАЗЦЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ АНАЛИЗА РАСТВОРИМОГО C5B-9	X	T	T	T	T	X	X	X	X	T	X	X	T	X	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ). ДЛЯ УЧАСТНИКОВ В ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОЛЬКО BSC ОБРАЗЦЫ БУДУТ СОБРАНЫ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ
ОБРАЗЦЫ КРОВИ для ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКО ГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	X	T			T				X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ). для участников в группе лечения с применением только BSC ОБРАЗЦЫ БУДУТ СОБРАНЫ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ
ОБРАЗЦЫ МОЧИ для ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКО ГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	X	T			T				X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ). для участников в группе лечения с применением только BSC ОБРАЗЦЫ БУДУТ СОБРАНЫ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ
Образцы крови и буккального мазка для генетического анализа ^e						X									ОДИН ОБРАЗЕЦ КРОВИ И ОДИН ОБРАЗЕЦ БУККАЛЬНОГО МАЗКА ДОЛЖНЫ БЫТЬ СОБРАНЫ ПРИ ЛЮБОМ ВИЗИТЕ С ДНЯ 21 ДО КОНЦА ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ.	

Фиг. 12 (продолжение)

РАНДОМИЗАЦИЯ/ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА																
	SP	ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ														ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	-7 ДНЕЙ	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)							+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	
Рандомизация в D1 V1 ^f		X ^f														
Равулизумаб ^g		X	X	X	X					X			X			ВВОДИТЬ ПОСЛЕ ВСЕХ ДРУГИХ ТРЕБУЕМЫХ ТЕСТОВ/ПРОЦЕДУР, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПРОЦЕДУР СБОРА ОБРАЗЦОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ.

^a УРОВНИ Фолликулостимулирующего гормона измеряют во время скрининга только для того, чтобы подтвердить постменопаузальный статус.

^b ЕСЛИ ИМЕЕТСЯ ПОДОЗРЕНИЕ НА PRES/ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ТО НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ МРТ СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ PRES/ПОРАЖЕНИЙ ЦНС И ПРИ ВИЗИТЕ ПРИ EOS/ED.

^c ДЛЯ УЧАСТНИКОВ В ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОЛЬКО BSC БУДУТ СОБРАНЫ ТОЛЬКО ОБРАЗЦЫ ДЛЯ АНАЛИЗА PD (СВОБОДНЫЙ И ОБЩИЙ C5 В СЫВОРOTКЕ КРОВИ), И СБОР МОЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ.

^d ОБРАЗЦЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADA НЕ СОБИРАЮТ У УЧАСТНИКОВ В ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОЛЬКО BSC.

^e ЭТИ ОБРАЗЦЫ ЯВЛЯЮТСЯ НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ. ИХ СЛЕДУЕТ СОБИРАТЬ ТОЛЬКО У УЧАСТНИКОВ, КОТОРЫЕ СОГЛАСНЫ НА СБОР ОБРАЗЦОВ ДНК.

^f ТОЛЬКО УЧАСТНИКИ, ПЕРВОНАЧАЛЬНО ВКЛЮЧЕННЫЕ НА СТАДИИ 2.

^g УЧАСТНИКИ НА СТАДИИ 1 И УЧАСТНИКИ, РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ В ГРУППУ ЛЕЧЕНИЯ РАВАЛИЗУМАБОМ ВМЕСТЕ С BSC (СТАДИЯ 2), ПОЛУЧАЮТ РАВУЛИЗУМАБ. УЧАСТНИКИ, ПЕРВОНАЧАЛЬНО ВКЛЮЧЕННЫЕ НА СТАДИИ 2 И РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ В ГРУППУ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОЛЬКО BSC, НЕ ПОЛУЧАЮТ РАВУЛИЗУМАБ.

Фиг. 12 (продолжение)

СОКРАЩЕНИЯ: ADA = АНТИТЕЛО К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ; ADAMTS13 = ДЕЗИНТЕГРИН И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА С ТРОМБОСПОНДИНОВЫМ МОТИВОМ ТИПА 1, ПРЕДСТАВИТЕЛЬ 13; АЕ = НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ; ЦНС = ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА; D = ДЕНЬ; ЭКГ = ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА; ED = ДОСРОЧНОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ; EQ-5D-5L = EUROQOL С 5 ИЗМЕРЕНИЯМИ ПО 5 УРОВНЯМ; HIV = ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА; HSCT = ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК; МРТ = МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ; P = ПИК (Т. Е. В КОНЦЕ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ДОЗЫ); PD = ФАРМАКОДИНАМИКА; PK = ФАРМАКОКИНЕТИКА; PRES = СИНДРОМ УСТОЙЧИВОЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; S = ВИЗИТ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР; SP = ПЕРИОД СКРИНИНГА; ST-HUS = ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ШИГА-ТОКСИНОМ; T = МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ (Т. Е. ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ); TX = ЛЕЧЕНИЕ; V = ВИЗИТ; WOCVR = ЖЕНЩИНА С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ.

Фиг. 12 (продолжение)

	Период лечения													Примечание
ВИЗИТ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	D1	D5	D10	D15	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)					±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ/ПРОЦЕДУРЫ														
ВЕС	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ТЕСТ НА БЕРЕМЕННОСТЬ (ТОЛЬКО ДЛЯ WOCBP)	X	X	X	X				X			X		X	АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СКРИНИНГЕ И EOS/ED. АНАЛИЗ МОЧИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ВО ВСЕ ДРУГИЕ ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ. ПРОВЕДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ЕСЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СЧИТАЕТ ЭТО НЕОБХОДИМЫМ.
EQ-5D-5L					X					X			X	
ИЗУЧИТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	УЧАСТНИКИ ДОЛЖНЫ НОСИТЬ КАРТУ С СОБОЙ ВСЕ ВРЕМЯ ДО 8 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ВЫПОЛНИТЕ ПОЛНОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В ДЕНЬ 183 И СОКРАЩЕННОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВСЕХ ДРУГИХ ВИЗИТАХ
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ДАННЫЕ ПО ОСНОВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ БУДУТ СОБРАНЫ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ В ХОДЕ ВИЗИТОВ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ РАВУЛИЗУМАБА

Фиг. 13

ЭКГ														Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ЭКГ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ														Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ МОЖНО ПОЛУЧАТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
ЭХОКАРДИОГРАММА														Х	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ, ПАНЕЛЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ И АНАЛИЗ МОЧИ/БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ

	Период лечения													Примечание
ВИЗИТ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ЕД ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	D1	D5	D10	D15	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)					±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ	НЕПРЕРЫВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ													
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													

Фиг. 13 (продолжение)

СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													
НЕОБХОДИМОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													СМОТРИТЕ РАЗДЕЛ 8.1.7 ДЛЯ ИНСТРУКЦИИ
МОНИТОРИНГ В ОТНОШЕНИИ PRES	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													При каждом визите осуществляйте мониторинг в отношении развития судорожных припадков, головной боли, изменения психического состояния и/или потери зрения ³
АЕ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													
СТАТУС ВЫЖИВАНИЯ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ													
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ														
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/PD	T, P	T, P	T, P	T, P	X	X	X	T, P	X	X	T, P	X	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ T (В ТЕЧЕНИЕ 90 МИН ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ), P (В ТЕЧЕНИЕ 60 МИН ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ) (ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОЗЫ РАВАЛИЗУМАБА) И X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ).
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADA	T							T					X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ/ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ														
ОБРАЗЦЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ АНАЛИЗА РАСТВОРИМОГО CSB-9	T	T	T	T		X	X	T	X	X	T	X	X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	T			T			X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)

Фиг. 13
(продолжение)

	Период лечения													Примечание
ВИЗИТ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
ДНИ	D1	D5	D10	D15	D29	D43	D57	D71	D85	D106	D127	D155	D183	
ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ (ДНИ)					±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	
ОБРАЗЦЫ МОЧИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ	T			T			X			X			X	СОБИРАЙТЕ ОБРАЗЦЫ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ) И T (ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ)
Осуществление исследуемого вмешательства														
РАВУЛИЗУМАБ	X	X	X	X				X			X			ВВОДИТЬ ПОСЛЕ ВСЕХ ДРУГИХ ТРЕБУЕМЫХ ТЕСТОВ/ПРОЦЕДУР, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПРОЦЕДУР СБОРА ОБРАЗЦОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ.

^a ЕСЛИ ИМЕЕТСЯ ПОДОЗРЕНИЕ НА PRES/ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ТО НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ МРТ СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ PRES/ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И ПРИ ВИЗИТЕ ПРИ EOS/ED.
СОКРАЩЕНИЯ: ADA = АНТИТЕЛО К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ; AE = НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ; ЦНС = ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА;
D = ДЕНЬ; ECG = ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА; ED = ДОСРОЧНОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ; EQ-5D-5L = EUROQOL С 5 ИЗМЕРЕНИЯМИ ПО 5 УРОВНЯМ; HSCT = ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК; МРТ = МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ; P = ПИК (Т. Е. В ТЕЧЕНИЕ 60 МИНУТ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ДОЗЫ); PD = ФАРМАКОДИНАМИКА;
PK = ФАРМАКОКИНЕТИКА; PRES = СИНДРОМ УСТОЙЧИВОЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; S = ВИЗИТ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР;
T = МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ (Т. Е. В ТЕЧЕНИЕ 90 МИНУТ ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ ДОЗЫ); R = ВИЗИТ ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ТЕРАПИИ; TX = ЛЕЧЕНИЕ; WOCVR = ЖЕНЩИНА С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ.

Фиг. 13
(продолжение)

	ПЕРИОД ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ				ПРИМЕЧАНИЕ
ВИЗИТ	V15	V16	V17	V18	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОГУТ БЫТЬ ЗАПЛАНИРОВАНЫ ПО УСМОТРЕНИЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. ВИЗИТ ПРИ ED ДОЛЖЕН БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕН, ЕСЛИ УЧАСТНИКИ ДОСРОЧНО ПРЕКРАЩАЮТ ЛЕЧЕНИЕ
Визит в исследовательский центр или визит домой ^a	S/H	S/H	S/H	S	
ДНИ (ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ ± 5 ДНЕЙ)	D239	D295	D337	D365 (EOS)/ED ^b	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ/ПРОЦЕДУРЫ					
ВЕС	X	X	X	X	
ТЕСТ НА БЕРЕМЕННОСТЬ (ТОЛЬКО ДЛЯ WOSBP)				X	АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ EOS/ED. ПРОВЕДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ЕСЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СЧИТАЕТ ЭТО НЕОБХОДИМЫМ
EQ-5D-5L	X			X	
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	X	X	X	X	ВЫПОЛНИТЕ ПОЛНОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ED/EOS И СОКРАЩЕННОЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВСЕХ ДРУГИХ ВИЗИТАХ
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ	X	X	X	X	
ЭКГ	X			X	
РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ				X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ МОЖНО ПОЛУЧАТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ
ЭХОКАРДИОГРАММА				X	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ МОЖНО ПРОВОДИТЬ, ЕСЛИ ОНИ КЛИНИЧЕСКИ ПОКАЗАНЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА УЧАСТНИКОМ

Фиг. 14

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ	X	X	X	X	КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ, ПАНЕЛЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ И АНАЛИЗ МОЧИ/БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ
ИЗУЧИТЕ КАРТУ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКА	X	X	X	X	УЧАСТНИКИ ДОЛЖНЫ НОСИТЬ КАРТУ С СОБОЙ ВСЕ ВРЕМЯ ДО 8 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА
СТАТУС ВЫЖИВАНИЯ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
МОНИТОРИНГ В ОТНОШЕНИИ PRES	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				При каждом визите осуществляйте мониторинг в отношении развития судорожных припадков, головной боли, изменения психического состояния и/или потери зрения ^c
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ	НЕПРЕРЫВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ				
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
НЕОБХОДИМОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				
AE	НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ				

	период последующего наблюдения				примечание
визит	V15	V16	V17	V18	дополнительные визиты для оценки могут быть запланированы по усмотрению исследователя. визит при ED должен быть осуществлен, если участники досрочно прекращают лечение
визит в исследовательский центр или визит домой ^a	S/H	S/H	S/H	S	

Фиг. 14
(продолжение)

ДНИ (ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ ± 5 ДНЕЙ)	D239	D295	D337	D365 (EOS)/ED ^b	
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ					
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ АНАЛИЗА РК/PD	X			X	СОБЕРИТЕ X (В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ВИЗИТА).
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADA				X	
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ/ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ					
ОБРАЗЦЫ КРОВИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ (ВКЛЮЧАЯ РАСТВОРИМЫЙ C5B- 9)	X	X	X	X	
ОБРАЗЦЫ МОЧИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ (ВКЛЮЧАЯ РАСТВОРИМЫЙ C5B- 9)	X	X	X	X	

^a В СЛУЧАЕ РАЗРЕШЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА/РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ/КОМИТЕТОВ ПО ВОПРОСАМ ЭТИКИ, ВИЗИТЫ МОЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬ ДОМА У УЧАСТНИКА С ПОМОЩЬЮ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ВИЗИТЫ ДОМОЙ. ЭТИ ВИЗИТЫ ТАКЖЕ МОЖНО ПРОВОДИТЬ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ЦЕНТРЕ, ЕСЛИ ЭТО ПРЕДПОЧИТАЕТ УЧАСТНИК/ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

^b ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ ТЕЛЕФОННЫЙ ЗВОНОК ПО ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ РАВУЛИЗУМАБА ДЛЯ СБОРА ИНФОРМАЦИИ ОБ АЕ И ИНФОРМАЦИИ О СОПУТСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ.

^c ЕСЛИ ИМЕЕТСЯ ПОДОЗРЕНИЕ НА PRES/ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ТО НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ МРТ СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ PRES/ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И ПРИ EOS/ED.

СОКРАЩЕНИЯ: ADA = АНТИТЕЛО К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ; АЕ = НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ; ЦНС = ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА; D = ДЕНЬ; ЭКГ = ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА; ED = ДОСРОЧНОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ; EOS = КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ; EQ-5D-5L = EUROQOL C 5 ИЗМЕРЕНИЯМИ ПО 5 УРОВНЯМ; Н = ВИЗИТ ДОМОЙ; МРТ = МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ; PD = ФАРМАКОДИНАМИКА; РК = ФАРМАКОКИНЕТИКА; PRES = СИНДРОМ УСТОЙЧИВОЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; S = ВИЗИТ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР; TX = ЛЕЧЕНИЕ; V = ВИЗИТ; WOCBP = ЖЕНЩИНА С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Фиг. 14
(продолжение)



ЗАГОЛОВОК, ЗАПОЛНЯЕМЫЙ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ

НОМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ: ALXNI210-TMA-313 ID СУБЪЕКТА: _____

ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ: _____ ВРЕМЯ ЗАПОЛНЕНИЯ: _____

ЗАПОЛНЕНО: ☐ ПАЦИЕНТ

ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

ВЕРСИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ ДЛЯ США

США (НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ) © 2009, ГРУППА
EUROQOL, EQ-5D™ ЯВЛЯЕТСЯ
ТОРГОВОЙ МАРКОЙ ГРУППЫ EUROQOL

ПОД КАЖДЫМ ЗАГОЛОВОМ, ПОДАЛУЙСТА, ОТМЕТЬТЕ ОДИН ПУНКТ, КОТОРЫЙ
ЛУЧШЕ ВСЕГО ОПИСЫВАЕТ ВАШЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

я НЕ ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ С ХОДЬБОЙ
я ИСПЫТЫВАЮ НЕБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ С ХОДЬБОЙ
я ИСПЫТЫВАЮ УМЕРЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ С ХОДЬБОЙ
я ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ С ХОДЬБОЙ
я НЕ СПОСОБЕН К ХОДЬБЕ

УХОД ЗА СОБОЙ

я НЕ ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ МЫТЬЕМ ИЛИ ОДЕВАНИЕМ
я ИСПЫТЫВАЮ НЕБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ МЫТЬЕМ ИЛИ ОДЕВАНИЕМ
я ИСПЫТЫВАЮ УМЕРЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ МЫТЬЕМ ИЛИ ОДЕВАНИЕМ
я ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ МЫТЬЕМ ИЛИ ОДЕВАНИЕМ
я НЕ СПОСОБЕН САМОСТОЯТЕЛЬНО МЫТЬСЯ ИЛИ ОДЕВАТЬСЯ

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (НАПРИМЕР, РАБОТА, УЧЕБА, РАБОТА ПО ДОМУ,
АКТИВНОСТИ С СЕМЬЕЙ ИЛИ НА ДОСУГЕ)

я НЕ ИСПЫТЫВАЮ ПРОБЛЕМЫ СО СВОЕЙ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ
я ИСПЫТЫВАЮ НЕБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ СО СВОЕЙ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ
я ИСПЫТЫВАЮ УМЕРЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СО СВОЕЙ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ
я ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ СО СВОЕЙ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ
я НЕ СПОСОБЕН ОСУЩЕСТВЛЯТЬ СВОЮ ПОВСЕДНЕВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

я НЕ ИСПЫТЫВАЮ БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ
я ИСПЫТЫВАЮ ЛЕГКУЮ БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ
я ИСПЫТЫВАЮ УМЕРЕННУЮ БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ
я ИСПЫТЫВАЮ СИЛЬНУЮ БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ
я ИСПЫТЫВАЮ ОЧЕНЬ СИЛЬНУЮ БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

я НЕ ИСПЫТЫВАЮ ТРЕВОГУ ИЛИ ДЕПРЕССИЮ
я ИСПЫТЫВАЮ ЛЕГКУЮ ТРЕВОГУ ИЛИ ДЕПРЕССИЮ
я ИСПЫТЫВАЮ УМЕРЕННУЮ ТРЕВОГУ ИЛИ ДЕПРЕССИЮ
я ИСПЫТЫВАЮ СИЛЬНУЮ ТРЕВОГУ ИЛИ ДЕПРЕССИЮ
я ИСПЫТЫВАЮ ОЧЕНЬ СИЛЬНУЮ ТРЕВОГУ ИЛИ ДЕПРЕССИЮ

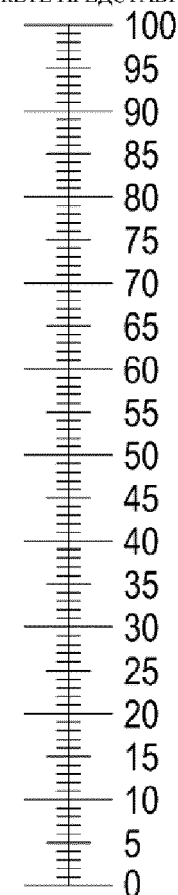


40/41

- МЫ ХОТЕЛИ БЫ ЗНАТЬ, НАСКОЛЬКО ХОРОШИМ ИЛИ ПЛОХИМ ЯВЛЯЮТСЯ СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.
- ДАННАЯ ШКАЛА ПРОНУМЕРОВАНА ОТ 0 ДО 100
- 100 ОЗНАЧАЕТ НАИЛУЧШЕЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, КОТОРОЕ ВЫ МОЖЕТЕ ПРЕДСТАВИТЬ. 0 ОЗНАЧАЕТ НАИХУДШЕЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, КОТОРОЕ ВЫ МОЖЕТЕ ПРЕДСТАВИТЬ.
- ОТМЕТЬТЕ С ПОМОЩЬЮ "X" НА ШКАЛЕ, ЧТОБЫ УКАЗАТЬ, КАКИМ ЯВЛЯЕТСЯ СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.
- ТЕПЕРЬ, ПОЖАЛУЙСТА, НАПИШИТЕ ЧИСЛО, КОТОРОЕ ВЫ ОТМЕТИЛИ НА ШКАЛЕ, В РАМКЕ НИЖЕ.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ
НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ =

НАИЛУЧШЕЕ СОСТОЯНИЕ
ЗДОРОВЬЯ, КОТОРОЕ ВЫ
МОЖЕТЕ ПРЕДСТАВИТЬ



НАИХУДШЕЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ,
КОТОРОЕ ВЫ МОЖЕТЕ ПРЕДСТАВИТЬ

41/41