REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4087875** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07K 16/28*** (2006.01.01)
C07K 16/18 (2006.01.01)
A61K 31/573 (2006.01.01)
A61K 39/395 (2006.01.01)
A61P 17/00 (2006.01.01)
A61P 37/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 1260

(22) Data de depozit: 2021.01.08

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:21701890.2, 2021.01.08

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4087875, 2022.11.16

(31) Numărul cererii prioritare: 202062958543 P; 202062960647 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.01.08; 2020.01.13

(33) Ţara cererii prioritare: US; US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 35/2024, 2024.08.28

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2022, 2022.12.31

(71) Solicitant: ARGENX BV, BE

(72) Inventatori: VERHEESEN Peter, BE; DUPUY Patrick, BE

(73) Titular: ARGENX BV, BE

(74) Mandatar autorizat: FOCŞA Valentin

(54) Antagonişti ai receptorului FC neonatal uman (FCRN) pentru tratarea afecţiunilor pemfigusului

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la metode de tratare a pemfigusului folosind un antagonist FcRn cum ar fi efgartigimodul. Metodele invenţiei asigură un debut rapid de acţiune pentru a permite controlul precoce al bolii şi menţinerea remisiunii clinice, cu sau fără o doză minimă de corticosteroizi.

Secvenţe: 7

Revendicări: 17

Figuri: 14

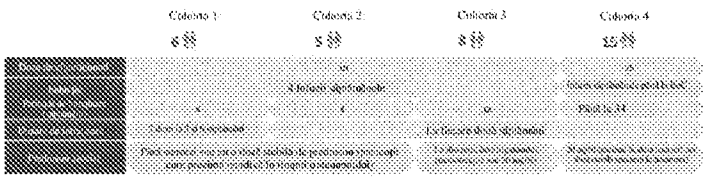

Fig. 1

MD/EP 4087875 T2 2025.02.28

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

DOMENIU

Prezenta invenție se referă la metode de tratare a afecțiunilor pemfigusului, inclusiv, dar fără a se limita la pemfigus vulgar și pemfigus foliaceu. Metodele implică utilizarea unui antagonist al receptorului Fc neonatal uman (FcRn), care, în unele forme de aplicare, este efgartigimodul.

CONTEXT

Pemfigusul reprezintă un grup de boli epiteliale cronice veziculoase în care producerea de autoanticorpi IgG împotriva domeniilor extracelulare ale anumitor proteine ale membranei celulare a keratinocitelor duce la acantoliză (pierderea joncțiunii celulă-celulă între keratinocite). Formele majore de pemfigus includ pemfigus vulgar (PV) și pemfigus foliaceu (PF). Strategiile actuale de tratament în pemfigus variază în ceea ce privește capacitatea lor de a induce controlul bolii (DC) și remisiunea clinică durabilă (CR). Corticosteroizii afectează rapid simptomele PV, dar trebuie administrați în doze zilnice mari (de exemplu, prednison oral de la 1 până la 1,5 mg/kg/zi) pentru a atinge eficacitatea. În cazul în care DC nu este obținut după 3-4 săptămâni, doza de prednison trebuie crescută, iar la pacienții cu boală foarte activă este preferabilă administrarea de corticosteroizi (de exemplu, metilprednisolon) în bolus intravenos (IV), în special la inițierea tratamentului. În studiul Ritux 3, tratamentul cu rituximab în asociere cu doze reduse de corticosteroizi a permis la 89% dintre pacienți să obțină o remisiune completă în afara terapiei (CRoff) în 24 de luni, iar tratamentul numai cu corticosteroizi sistemici a permis doar la 34% dintre pacienți să obțină CRoff. Joly P. et al., *Lancet* 2017; 389:2031-2040. Deși tratamentul cu rituximab oferă pacienților cu pemfigus o opțiune terapeutică îmbunătățită, rituximabul are un debut relativ lent al acțiunii, care necesită utilizarea concomitentă a corticosteroizilor în doze moderate până la mari, între 0,5 și 1,5 mg/kg/zi, în funcție de severitatea bolii, pentru a induce DC. În plus, pacienții care primesc rituximab prezintă recidivă în 25-60% din cazuri, necesitând cicluri suplimentare de rituximab, iar terapia cu rituximab implică un risc crescut de infecții drept consecință a depleției sistemice a celulelor B. Toți acești factori, împreună cu povara fizică enormă a bolii pemfigus, impun necesitatea unui tratament cu acțiune rapidă, care să permită o vindecare rapidă a veziculelor, eliminarea durerii asociate și a disconfortului fizic și să faciliteze reducerea treptată rapidă a steroizilor pentru a evita efectele secundare și toxicitățile asociate steroizilor. Prin urmare, pentru pacienții cu pemfigus există în continuare nevoie de un medicament mai sigur, cu un debut rapid al acțiunii, care să asigure controlul precoce al bolii și să mențină remisiunea clinică, cu sau fără o doză minimă de corticosteroizi (de exemplu, prednison 20 mg pe zi sau 10 mg pe zi sau mai puțin).

Ulrichts *et al.*, (2018) „Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgG in humans", *J. Clin. Investig.*, 128(10), pag. 4372-4386, prezintă rezultatele studiilor *in vivo* efectuate pentru a investiga capacitatea antagonistului FcRn efgartigimod de a epuiza IgG. Studiile prezentate în această lucrare au fost efectuate pe maimuțe cynomolgus și voluntari sănătoși.

James *et al.,* (2019) „Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis", *Neurology*, 92(23), pag. 2661-2673, prezintă rezultatele unui studiu de fază 2 care investighează utilizarea de efgartigimod în tratamentul miasteniei gravis generalizate.

Balghi *et al.,* (2018) „Comparing early and late treatments with rituximab in permphigues vulgaris; which one is better?", *Arch. Dermatol. Res.,* 311(1), pag. 63-69, analizează rezultatele studiilor care au utilizat rituximab în tratamentul pemfigusului.

„A study to evaluate the safety, PD, PK and efficacy of ARGX-113 in patients with pemphigus" este o pagină web din arhiva ClinicalTrials.gov care prezintă protocolul pentru studiul clinic NCT03334058.

REZUMATUL INVENȚIEI

Invenția se bazează pe descoperirea că antagoniștii receptorului Fc neonatal uman (FcRn) sunt foarte eficienți în tratarea pemfigusului și a tulburărilor legate de pemfigus. Prin urmare, prezenta invenție se referă în general, cel puțin în parte, la metode de tratare a pemfigusului și a tulburărilor legate de pemfigus cu antagoniști FcRn.

Invenția se referă la un antagonist FcRn pentru utilizare în tratamentul pemfigusului la un subiect care are nevoie de acesta, în care

(i) subiectul prezintă

(a) pemfigus nou diagnosticat,

(b) pemfigus recidivant sau

(c) pemfigus refractar,

(ii) antagonistul FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer și în care secvența de aminoacizi a fiecărui domeniu Fc este selectată din grupul format din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3 și

(iii) antagonistul FcRn este administrat în asociere cu un corticosteroid, iar corticosteroidul este la o doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În prezenta invenție sunt descrise metode de tratare a pemfigusului, care includ administrarea la un subiect care are nevoie din aceasta o cantitate eficientă de antagonist al receptorului Fc neonatal uman (FcRn), în care subiectul prezintă (a) pemfigus nou diagnosticat, (b) pemfigus recidivant sau (c) pemfigus refractar, tratând astfel pemfigusul la respectivul subiect.

Într-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de tratare a pemfigusului, care cuprinde (i) selectarea unui subiect care prezintă (a) pemfigus nou diagnosticat, (b) pemfigus recidivant sau (c) pemfigus refractar; și (ii) administrarea la subiect a unei cantități eficiente de antagonist al receptorului Fc neonatal uman (FcRn).

În anumite aspecte, invenția se bazează, de asemenea, pe descoperirea surprinzătoare că antagoniștii FcRn pot asigura un control rapid al bolii (de exemplu, inhibarea formării de noi leziuni și începutul vindecării leziunilor stabilite) de pemfigus. În unele forme de aplicare, controlul bolii poate fi obținut în termen de aproximativ 1 lună de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare, controlul bolii poate fi obținut în aproximativ 3 săptămâni, în aproximativ 2 săptămâni sau în aproximativ 1 săptămână de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În formele de aplicare exemplificative, controlul bolii poate fi obținut în aproximativ 14-16 zile de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare, controlul bolii poate fi obținut după 1-4 doze (de exemplu, perfuzii sau administrări subcutanate) de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare exemplificative, antagoniștii FcRn pentru utilizare conform invenției asigură controlul bolii după 1 sau 2 doze (de exemplu, perfuzii sau administrări subcutanate) de antagonist FcRn.

În alte aspecte, invenția se bazează, de asemenea, pe descoperirea surprinzătoare că antagoniștii FcRn, opțional atunci când sunt administrați în asociere cu un corticosteroid, pot asigura controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) în cazul pemfigusului la doze mult mai mici de corticosteroizi decât terapiile convenționale. Astfel, în anumite aspecte, invenția se bazează pe descoperirea surprinzătoare că antagoniștii FcRn utilizați conform prezentei invenții oferă niveluri fără precedent de „economisire a corticosteroizilor".

De exemplu, terapiile convenționale necesită doze foarte mari de corticosteroizi în funcție de greutatea corporală (de exemplu, 1 sau 2 mg/kg/zi). Prin contrast, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi de 0,5 mg/kg/zi sau mai mici. În forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,4 mg/kg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,3 mg/kg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,25 mg/kg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,2 mg/kg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,1 mg/kg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 0,05 mg/kg/zi.

În alte forme de aplicare, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze fixe de corticosteroizi mult mai mici decât terapiile convenționale. De exemplu, în timp ce terapiile convenționale necesită doze fixe mari de corticosteroizi (de exemplu, 100-150 mg/zi), în unele forme de aplicare, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi de 20 mg/zi sau mai mici. În forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 17,5 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 15 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 12,5 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 10 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 9 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 8 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 7 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 6 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai

mici de aproximativ 5 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 4 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 3 mg/zi. În alte forme de aplicare exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 2 mg/zi. În alte aplicări exemplificative, invenția poate realiza controlul bolii (de exemplu, controlul rapid al bolii) la doze de corticosteroizi mai mici de aproximativ 1 mg/zi.

În unele forme de aplicare, controlul bolii este obținut în aproximativ 24 de săptămâni, aproximativ 23 de săptămâni, aproximativ 22 de săptămâni, aproximativ 21 de săptămâni, aproximativ 20 de săptămâni, aproximativ 15 săptămâni, aproximativ 13 săptămâni, aproximativ 12 săptămâni, aproximativ 10 săptămâni, aproximativ 9 săptămâni, aproximativ 8 săptămâni, aproximativ 7 săptămâni, aproximativ 6 săptămâni, aproximativ 5 săptămâni, aproximativ 4 săptămâni, aproximativ 3 săptămâni, aproximativ 2 săptămâni sau aproximativ 1 săptămână de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare, controlul bolii este obținut în 1 până la 24 săptămâni, în 1 până la 20 săptămâni, în 1 până la 15 săptămâni, în 1 până la 13 săptămâni, în 1 până la 12 săptămâni, în 1 până la 10 săptămâni, în 1 până la 6 săptămâni, în 1 până la 4 săptămâni, în 1 săptămână până la 16 zile sau în 1 până la 2 săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. Într-o formă de aplicare specifică, controlul bolii este obținut în 1 până la 13 săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn.

În alte aspecte, invenția se bazează pe descoperirea surprinzătoare că antagoniștii FcRn utilizați conform invenției realizează o remisiune completă (de exemplu, nicio leziune nouă și toate leziunile stabilite sunt vindecate complet) în termen de aproximativ 4 luni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută în termen de aproximativ 41 de săptămâni, aproximativ 24 de săptămâni, aproximativ 23 de săptămâni, aproximativ 22 de săptămâni, aproximativ 21 de săptămâni, aproximativ 20 de săptămâni, aproximativ 15 săptămâni, aproximativ 13 săptămâni, aproximativ 12 săptămâni, aproximativ 10 săptămâni, aproximativ 9 săptămâni, aproximativ 8 săptămâni, aproximativ 7 săptămâni, aproximativ 6 săptămâni, aproximativ 5 săptămâni, aproximativ 4 săptămâni, aproximativ 3 săptămâni sau aproximativ 2 săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută în 2 până la 41 de săptămâni, în 2 până la 24 de săptămâni, în 2 până la 20 de săptămâni, în 2 până la 15 săptămâni, în 2 până la 13 săptămâni, în 2 până la 12 săptămâni, în 2 până la 10 săptămâni sau în 2 până la 6 săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. Într-o formă de aplicare specifică, remisiunea completă este obținută în 2 până la 41 de săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În forme de aplicare exemplificative, remisiunea completă este obținută în urma administrării bisăptămânale a antagonistului FcRn și a aproximativ 0,5 mg/kg/zi de corticosteroid sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 0,5 mg/kg/zi, aproximativ 0,4 mg/kg/zi, aproximativ 0,35 mg/kg/zi, aproximativ 0,3 mg/kg/zi, aproximativ 0,29 mg/kg/zi, aproximativ 0,28 mg/kg/zi, aproximativ 0,27 mg/kg/zi, aproximativ 0,26 mg/kg/zi, aproximativ 0,25 mg/kg/zi, aproximativ 0,24 mg/kg/zi, aproximativ 0,23 mg/kg/zi, aproximativ 0,22 mg/kg/zi, aproximativ 0,21 mg/kg/zi sau aproximativ 0,2 mg/kg/zi). În forme de aplicare exemplificative, remisiunea completă este obținută în urma administrării săptămânale a antagonistului FcRn și a aproximativ 0,5 mg/kg/zi de corticosteroid sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 0,5 mg/kg/zi, aproximativ 0,4 mg/kg/zi, aproximativ 0,35 mg/kg/zi, aproximativ 0,3 mg/kg/zi, aproximativ 0,29 mg/kg/zi, aproximativ 0,28 mg/kg/zi, aproximativ 0,27 mg/kg/zi, aproximativ 0,26 mg/kg/zi, aproximativ 0,25 mg/kg/zi, aproximativ 0,24 mg/kg/zi, aproximativ 0,23 mg/kg/zi, aproximativ 0,22 mg/kg/zi, aproximativ 0,21 mg/kg/zi sau aproximativ 0,2 mg/kg/zi). În forme de aplicare exemplificative, remisiunea completă este obținută în urma administrării bisăptămânale a antagonistului FcRn și a aproximativ 20 mg/zi de corticosteroid sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 20 mg/zi, aproximativ 17,5 mg/zi, aproximativ 15 mg/zi, aproximativ 10 mg/zi, aproximativ 5 mg/zi, aproximativ 4 mg/zi, aproximativ 3 mg/zi, aproximativ 2 mg/zi sau aproximativ 1 mg/zi). În forme de aplicare exemplificative, remisiunea clinică completă este obținută în urma administrării săptămânale a antagonistului FcRn și a aproximativ 20 mg/zi de corticosteroid sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 20 mg/zi, aproximativ 17,5 mg/zi, aproximativ 15 mg/zi, aproximativ 10 mg/zi, aproximativ 5 mg/zi, aproximativ 4 mg/zi, aproximativ 3 mg/zi, aproximativ 2 mg/zi sau aproximativ 1 mg/zi).

În unele forme de aplicare, antagoniștii FcRn pentru utilizare conform invenției asigură o creștere a scorului de activitate a indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI) de cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau cel puțin 90%. În altă formă de aplicare, antagoniștii FcRn pentru utilizare conform invenției determină un scor absolut de activitate PDAI de 6 sau mai mic (de exemplu, un scor absolut de activitate PDAI de 6, un scor absolut de activitate PDAI de 5, un scor absolut de activitate PDAI de 4, un scor absolut de activitate PDAI de 3, un scor absolut de activitate PDAI de 2, un scor absolut de activitate PDAI de 1 sau un scor absolut de activitate PDAI de 0).

Invenția se bazează pe descoperirea surprinzătoare că antagoniștii FcRn utilizați conform prezentei invenții obțin efecte sinergice atunci când antagoniștii FcRn sunt combinați cu doze mici de corticosteroizi. Fără a fi legat de o teorie anume, se consideră că combinația de antagonişti FcRn și corticosteroizi este capabilă să stimuleze noua membrană bazală [de exemplu, prin sinteza desmogleinei 1 (adică DSG 1 sau Dsg 1) și/sau desmogleinei 3 (adică DSG 3 sau Dsg 3)], eliminând în același timp autoanticorpii patogeni (de exemplu, autoanticorpii anti-DSG 1 sau anti-DSG 3). Prin urmare, antagonistul FcRn este administrat în asociere cu doze mici de corticosteroizi (de exemplu, aproximativ 0,2 sau aproximativ 0,25 sau aproximativ 0,5 mg/kg/zi de prednison oral sau echivalenți ai acestora). În formele de aplicare preferate, corticosteroidul este administrat oral în doze mici. În unele forme de aplicare , corticosteroidul este administrat local pe piele. În unele forme de aplicare, corticosteroidul este administrat sistemic prin injecție intravenoasă sau perfuzie.

În alte aspecte, invenția se bazează pe descoperirea că pacienții cu pemfigus nou diagnosticat și pacienții cu pemfigus tratat anterior cu corticosteroizi pot fi tratați cu un antagonist FcRn, reducând treptat ulterior tratamentul cu corticosteroizi mult mai devreme și/sau la niveluri inițiale mai ridicate de corticosteroizi decât cu terapiile convenționale. De exemplu, terapiile convenționale necesită de obicei tratamentul susținut al pemfigusului cu corticosteroizi și reducerea treptată și minimă a corticosteroizilor odată ce se observă controlul bolii. Prin contrast, conform invenției, reducerea treptată a corticosteroizilor poate fi începută mult mai devreme și cu reduceri mai mari ale dozei decât în cazul terapiilor convenționale. Aşadar, un aspect al invenției reprezintă o metodă de tratare a pemfigusului, care cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de antagonist al receptorului Fc neonatal uman (FcRn) și reducerea treptată a dozei inițiale de corticosteroid începând cu ≤ 2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate începe odată ce a fost obținut controlul bolii. Astfel cum s-a menționat mai sus, o constatare surprinzătoare este că pacienții cu pemfigus tratați cu un antagonist FcRn pot începe reducerea treptată a corticosteroizilor mult mai devreme decât în cazul terapiilor convenționale. În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate începe în termen de aproximativ 10 săptămâni, aproximativ 9 săptămâni, aproximativ 8 săptămâni, aproximativ 7 săptămâni, aproximativ 6 săptămâni, aproximativ 5 săptămâni, aproximativ 4 săptămâni, aproximativ 3 săptămâni și aproximativ 2 săptămâni de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn. În alte forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate începe după controlul bolii sau după remisiunea clinică completă. În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate începe în aproximativ 1 lună, în aproximativ 3 săptămâni, în aproximativ 2 săptămâni sau în aproximativ 1 săptămână de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn.

În alte forme de aplicare, invenția permite reducerea treptată mai rapidă a corticosteroizilor decât terapiile convenționale. De exemplu, în timp ce terapiile convenționale permit reducerea treptată a corticosteroizilor doar o dată pe lună, reducerea treptată a antagoniștilor FcRn conform invenției poate fi efectuată mai frecvent, cu condiția menținerii controlului bolii. În unele forme de aplicare exemplificative, o reducere treptată a dozei inițiale sau ulterioare poate avea loc la fiecare 3 săptămâni. În alte forme de aplicare exemplificative, o reducere treptată a dozei inițiale sau ulterioare poate avea loc la fiecare 2 săptămâni. În alte forme de aplicare exemplificative, o reducere treptată a dozei inițiale sau ulterioare poate avea loc în fiecare săptămână. În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate cuprinde o reducere de aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau de un echivalent al acestuia la fiecare săptămână, la fiecare două săptămâni sau în fiecare lună. În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate cuprinde o reducere de aproximativ 0,25 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia la fiecare săptămână, la fiecare două săptămâni sau în fiecare lună. În unele forme de aplicare, reducerea treptată a corticosteroizilor poate cuprinde o reducere de aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia la fiecare săptămână, la fiecare două săptămâni sau în fiecare lună.

În concordață cu fiecare dintre aspectele de mai sus:

Antagonistul FcRn utilizat conform invenției este capabil să se lege de FcRn și să prevină reciclarea IgG și/sau să determine o scădere a nivelului IgG. Antagonistul FcRn utilizat conform invenției constă într-o variantă a regiunii sau a domeniului FC și nu are un loc de legare a antigenului. De asemenea, în prezenta invenție sunt descriși antagoniștii FcRn, în care antagonistul FcRn poate fi un anticorp sau un fragment de legare a antigenului acestuia care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea imunoglobulinei la FcRn.

Antagonistul FcRn pentru utilizare conform invenției este un fragment Fc de anticorp IgG1 uman care a fost modificat pentru o afinitate crescută față de FcRn. Antagonistul FcRn pentru utilizare conform invenției constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer, în care secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este selectată din grupul format din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3. În unele forme de

aplicare, secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 1. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 2. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 3.

În unele forme de aplicare exemplificative, antagonistul FcRn este efgartigimod.

În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus vulgar (PV), pemfigus foliaceu (PF) sau atât PV, cât și PF. În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus vulgar (PV). În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde atât pemfigus vulgar (PV), cât și pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă din pemfigus vulgar (PV). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă din pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă atât din pemfigus vulgar (PV), cât și din pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul vulgar (PV) este de subtip dominant la nivelul mucoasei. În unele forme de aplicare, pemfigusul vulgar (PV) este de subtip mucocutanat. În unele forme de aplicare, pemfigusul vulgar (PV) este de subtip cutanat. În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus ușor, moderat sau sever, astfel cum este clasificat de indicele de activitate a bolii pemfigus (PDAI). În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus ușor clasificat de PDAI. În formele de aplicare exemplificative, pemfigusul sau tulburarea legată de pemfigus se caracterizează printr-un scor PDAI mai mic de 15.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus moderat clasificat de PDAI. În unele forme de aplicare, tulburarea legată de pemfigus este pemfigus moderat până la sever, astfel cum este clasificat de PDAI. În unele forme de aplicare, subiectul care suferă de pemfigus prezintă un scor PDAI ≥ 15 și < 45.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus sever. În formele de aplicare exemplificative, subiectul care suferă de pemfigus sever prezintă un scor PDAI ≥ 45.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus refractar.

În unele forme de aplicare, pemfigusul este nou diagnosticat. În alte forme de aplicare, pemfigusul este un pemfigus recidivant.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos subiectului.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat subiectului. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este coformulat cu hialuronidază și administrat subcutanat.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) până la controlul bolii.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat mai rar decât o dată pe săptămână (de exemplu, la fiecare 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 zile; sau la fiecare 2, 3, 4, 5, 6 săptămâni) până la controlul bolii.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau bisăptămânal la o doză de aproximativ 10 mg/kg sau aproximativ 25 mg/kg până la controlul bolii.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat în asociere cu o doză de corticosteroid de 10 mg/zi sau mai puțin.

În unele forme de aplicare, invenția mai cuprinde administrarea unei doze reduse treptat de corticosteroid începând de la $\leq 0,5$ mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, doza redusă treptat de corticosteroid este administrată după ce s-a obținut controlul bolii.

În unele forme de aplicare, corticosteroidul este administrat sistemic.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) până la remisiunea completă (de exemplu, un scor PDAI de 0).

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau bisăptămânal la o doză de aproximativ 10 mg/kg sau aproximativ 25 mg/kg până la remisiunea completă (de exemplu, un scor PDAI de 0).

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat mai rar decât o dată pe săptămână (de exemplu, la fiecare 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 zile; sau la fiecare 2, 3, 4, 5 sau 6 săptămâni) până la remisiunea completă (de exemplu, un scor PDAI de 0).

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de 20 mg/zi sau mai mică.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de 10 mg/zi sau mai mică.

În unele forme de aplicare, este administrată o doză redusă treptat de corticosteroid după ce s-a obținut controlul bolii sau remisiunea completă.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos la fiecare două săptămâni.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg până la 30 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la fiecare două săptămâni.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este coformulat cu hialuronidază și administrat subcutanat.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 750 mg până la aproximativ 3000 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg sau aproximativ 2000 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) la o doză fixă de aproximativ 750 mg până la aproximativ 1750 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) la o doză fixă de aproximativ 1000 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) la o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile) la o doză de aproximativ 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat mai întâi subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat într-o fază de inducție și o fază de consolidare.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat într-o fază de inducție și o fază de consolidare, în care,

(i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau bisăptămânal, iar corticosteroidul 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia este administrat până la controlul bolii și

(ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit și/sau doza de corticosteroid este redusă sau intervalul de dozare a corticosteroidului este prelungit, până la o doză de sfârșit de consolidare sau un interval de dozare eficace pentru prevenirea apariției de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, un interval de dozare la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile). În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 750 mg până la aproximativ 1750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat mai întâi subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, un interval de dozare la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile). În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, antagonistul FcRn este administrat mai rar decât o dată pe săptămână (de exemplu, un interval de dozare la fiecare 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 zile; sau un interval de dozare la fiecare 2, 3 sau 4 săptămâni) până la controlul bolii. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau la fiecare 2 săptămâni.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn pentru utilizare este administrat într-o fază de inducție și o fază de consolidare, în care (i) în timpul fazei de inducție antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână și cu o doză de corticosteroid de 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și (ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit și/sau doza de corticosteroid este redusă sau intervalul de dozare a corticosteroidului este prelungit până la o doză de sfârșit de consolidare sau un interval de dozare eficace pentru a preveni apariția de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn pentru utilizare conform invenției cuprinde, de asemenea, o fază de întreținere, în care (iii) în timpul fazei de întreținere, doza de sfârșit de consolidare sau intervalul de dozare pentru antagonistul FcRn și/sau prednison este continuat până la eliminarea completă a leziunilor. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau mai frecvent (de exemplu, un interval de dozare la fiecare 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 zile). În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este de o dată pe săptămână. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este mai puțin frecvent decât o dată pe săptămână (de exemplu, un interval de dozare la fiecare 8, 9, 10, 11, 12, 13 sau 14 zile; sau un interval de dozare la fiecare 2, 3, 4, 5 sau 6 săptămâni). În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este bisăptămânal.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg până la 30 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg până la 3000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1000 mg sau 2000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat mai întâi subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de administrare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână, la fiecare 2 săptămâni sau mai rar.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de administrare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână, la fiecare 2 săptămâni, la fiecare 4 săptămâni sau mai rar.

În unele forme de aplicare, pemfigusul intră în remisiune completă în urma tratamentului cu antagonist FcRn și o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia, aproximativ 0,50 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de aproximativ 20 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia) sau mai puțin. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de aproximativ 15 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia) sau mai puțin. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de aproximativ 10 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia) sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 10, aproximativ 9, aproximativ 8, aproximativ 7 sau aproximativ 6 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia)). În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută cu o doză de corticosteroizi de aproximativ 5 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia) sau mai puțin (de exemplu, aproximativ 5, aproximativ 4, aproximativ 3, aproximativ 2, aproximativ 1 sau aproximativ 0,5 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia)).

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,4 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia (de exemplu, aproximativ 10 mg, aproximativ 9 mg, aproximativ 8 mg, aproximativ 7 mg sau aproximativ 6 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia)). În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 5 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia (de exemplu, aproximativ 5 mg, aproximativ 4 mg, aproximativ 3 mg sau aproximativ 2 mg prednison/zi (sau un echivalent al acestuia)). În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 2 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută fără corticosteroid.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă pemfigus refractar.

În unele forme de aplicare, subiectul este refractar la rituximab.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă intoleranță la corticosteroizi.

În unele formede aplicare, antagoniștii FcRn pentru utilizare includ, de asemenea, administrarea la subiect a unui agent de epuizare a celulelor B (de exemplu, rituximab).

DESCRIERE SUCCINTĂ A FIGURILOR

Figura 1 reprezintă un plan schematic al unui studiu de fază 2 finalizat (studiul 1701) cu efgartigimod la pacienții cu pemfigus vulgar și foliaceu.

Figura 2 reprezintă o diagramă de flux care indică dispoziția pacienților pentru analiza setului de date privind siguranța și analiza setului de date privind eficacitatea, precum și repartizarea acestora pe cohorte în studiul de fază 2 (studiul 1701) cu efgartigimod la pacienți cu pemfigus vulgar și foliaceu.

Figura 3 reprezintă un diapozitiv rezumativ al primelor rezultate intermediare ale unui studiu de fază 2 (studiul 1701) cu efgartigimod la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019. Populația de pacienți a inclus pacienți cu pemfigus vulgar (PV) din subtipurile dominant la nivelul mucoasei (N=8), mucocutanat (N=10) și cutanat (N=1), precum și pacienți cu pemfigus foliaceu (PF) (N=4). Pacienții au prezentat o scădere a activității indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI), care a fost corelată cu o reducere a autoanticorpilor IgG4 patogeni (DSG 1 și DSG 3) după administrarea inițială de efgartigimod pentru inducție și administrarea ulterioară de efgartigimod pentru întreținere săptămânală sau bisăptămânală.

Figurile 4A-4D ilustrează eficacitatea clinică a efgartigimodului, evaluată prin activitatea indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI) în 4 cohorte de pacienți din studiul de fază 2 (rezultate intermediare inițiale în studiul 1701; data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019.). Cohorta 1: 10 mg/kg i.v., inducerea efgartigimodului = 4 perfuzii (3 săptămâni), întreținere = 2 perfuzii (6 săptămâni). Cohorta 2: Screening: permite administrarea orală de prednison adecvată pentru a stabiliza activitatea bolii la screening, pentru a fi continuată la o doză stabilă la inducție (măsură opțională). Inducție: Aceeași doză (10 mg/kg i.v.) și frecvență. Întreținere: două administrări suplimentare, extinderea duratei de întreținere la 8 săptămâni (administrare bisăptămânală timp de 8 săptămâni). Monitorizare: o vizită de monitorizare suplimentară (săptămâna 2) și prelungirea la 10 săptămâni. Cohorta 3: Screening: Se permite prednison oral adecvat pentru a stabiliza activitatea bolii la screening, poate fi crescută suplimentar la orice vizită ulterioară de evaluare (toți pacienții). Inducție: Aceeași doză (10 mg/kg i.v.) și aceeași frecvență. Întreținere: 2 administrări suplimentare, prelungirea duratei de întreținere la 12 săptămâni (administrarea la fiecare două săptămâni timp de 12 săptămâni). Monitorizare fără tratament timp de 10 săptămâni. Figura 4A, cohorta 1; Figura 4B, cohorta 2; Figura 4C, cohorta 3; și Figura 4D, cohorta 4.

Majoritatea pacienților a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI: În cohorta 1, s-a înregistrat o corelație între reducerea IgG cu reducerea anti-Dsg cu îmbunătățirea scorului PDAI, DC precoce (mono/combo) și administrarea suboptimală de efgartigimod în întreținere; în cohorta 2, întreținerea a fost îmbunătățită cu administrarea de efgartigimod la fiecare două săptămâni. În cohorta 3, toți pacienții au fost asociați în cele din urmă cu prednison, întreținerea îmbunătățind și mai mult simptomele, iar EoC/CR (sfârșitul consolidării/remisiunea completă) s-a observat atunci când a fost asociat cu prednison oral. În cohorta 4, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI, s-a înregistrat o rată ridicată de EoC și CR atunci când prednisonul nu a fost redus treptat înainte de CR.

Figurile 5A-5D ilustrează eficacitatea clinică la pacienți cu severitate moderată din studiul de fază 2 (PDAI 15-44 la momentul inițial). Figura 5A, cohorta 1; Figura 5B, cohorta 2, Figura 5C, cohorta 3; Figura 5D, cohorta 4. Majoritatea pacienților a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI: cohorta 1 a cuprins trei pacienți cu severitate moderată (3 PV, 0 pemfigus foliaceu (PF)); cohorta 2 a cuprins doi pacienți cu severitate moderată (2 PV, 0 PF); cohorta 3 a cuprins patru pacienți cu severitate moderată (4 PV, 0 PF); și cohorta 4 a cuprins cinci pacienți cu severitate moderată (1 PV, 4 PF). Datele provin din rezultatele intermediare inițiale ale studiului 1701 privind efgartigimodul la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019.

Figurile 6A-6E sunt grafice care ilustrează scorurile de activitate PDAI în timp în A) cohorta 1, B) cohorta 2, C) cohorta 3, D) cohorta 4 la pacienți cu pemfigus vulgar, E) cohorta 4 la pacienți cu pemfigus foliaceu. Datele provin din rezultatele finale ale studiului de fază 2 (studiul 1701) al efgartigimodului la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 28 octombrie 2020.

Figurile 7A și 7B descriu eficacitatea clinică evaluată prin IgG totală (Figura 7A) și activitatea PDAI (Figura 7B) pe cohortă. Există o corelație între reducerea IgG, reducerea autoanticorpilor și îmbunătățirea scorului PDAI. Pacienții din cohortele 1 și 2 au fost tratați cu efgartigimod în monoterapie sau în combinație cu prednison. Toți pacienții din cohorta 3 au fost în cele din urmă asociați cu prednison. Pacienții din cohorta 4 au fost tratați în combinație cu prednison conform protocolului. Datele provin din rezultatele intermediare inițiale ale studiului de fază 2 (studiul 1701) al efgartigimodului la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019. FU, monitorizare.

Figurile 8A și 8B prezintă date farmacodinamice (PD) pentru reducerea IgG totale în studiul de fază 2 (studiul 1701) al efgartigimodului la pacienții cu pemfigus. Profilurile PD sunt prezentate pentru patru administrări săptămânale de efgartigimod la 25 mg/kg. Figura 8A, profilul PD în PV. Figura 8B, profilurile PD la voluntarii sănătoși (HV) și la pacienții cu pemfigus vulgar (PV). Au fost observate profiluri PD similare între PV și HV, în conformitate cu așteptările bazate pe HV și modelare. Datele provin din rezultatele intermediare inițiale ale studiului. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019.

Figurile 9A și 9B prezintă date farmacodinamice (PD) pentru reducerea IgG totale în PV, voluntari sănătoși (HV) și alte indicații. Profilurile PD sunt prezentate pentru patru administrări săptămânale de efgartigimod la 10 mg/kg. Figura 9A, profil PD în PV. Figura 9B, profiluri PD în HV, PV, miastenia gravis (MG) și trombocitopenia imună (ITP). Datele provin din rezultatele intermediare inițiale ale studiului de fază 2 (studiul 1701) privind efgartigimodul la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019.

Figurile 10A și 10B descriu nivelurile serice ale IgG totale în A) cohortele 1-3, B) cohorta 4. Datele provin din rezultatele finale ale studiului de fază 2 (studiul 1701) privind efgartigimodul la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 24 iunie 2020.

Figurile 11A-11H prezintă nivelurile serice ale subclaselor IgG - IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 - în cohortele 1-3 (A - D) și în cohorta 4 (E - H). Datele provin din rezultatele finale ale studiului de fază 2 (studiul 1701) privind efgartigimodul la pacienți cu pemfigus. Data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 24 iunie 2020.

Figurile 12A-12D prezintă nivelurile serice ale autoanticorpilor anti-desmogleină 1 în cohortele 1-3 (Figura 12A) și cohorta 4 (Figura 12B) și ale autoanticorpilor anti-desmogleină 3 în cohortele 1-3 (Figura 12C) și cohorta 4 (Figura 12D), în timp. Datele provin din rezultatele finale ale studiului de fază 2 (studiu 1701) cu efgartigimod la pacienți cu pemfigus.

Figura 13 este o diagramă care prezintă concepția studiului clinic de fază 3 descris în exemplul 12. ABQOL=calitatea vieții în boala buloasă autoimună; CR=remisiune clinică completă; CRmin=remisiune completă cu terapie minimă; DC=controlul bolii; Efg=efgartigimod PH20 SC; EoC=sfârșit de consolidare; EoS=sfârșit de studiu; EQ-5D-5L=EuroQol 5 dimensiuni 5 niveluri; OLE=extindere în regim deschis; PD=farmacodinamică; PDAI=indicele de activitate a bolii pemfigus; PF=pemfigus foliaceu; PK=farmacocinetică; PV=pemfigus vulgar; SC=subcutanat.

Figura 14 este o diagramă care prezintă concepția studiului clinic de fază 3 descris în exemplul 13. CR=remisiune clinică completă; CRmin=remisiune completă cu terapie minimă; CRoff=remisiune completă în afara terapiei; DC=controlul bolii; Efg=efgartigimod PH20 SC; EoT=sfârșitul tratamentului; FU=monitorizare; SC=subcutanat; Trt Fail=eșecul tratamentului; W=săptămână.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Invenția se referă la antagoniști FcRn modificați și metode de utilizare a acestora în tratamentul pemfigusului, inclusiv pemfigus vulgar și pemfigus foliaceu. În mod avantajos, metodele prezentate aici permit un control mai rapid al bolii decât cel obținut cu terapiile actuale, precum și posibilitatea de a reduce treptat și chiar de a întrerupe corticosteroizii după obținerea remisiunii clinice.

Definiții

Cu excepția cazului în care sunt definiți altfel în prezenta invenție, termenii științifici și tehnici utilizați în legătură cu prezenta invenție au semnificațiile care sunt înțelese în mod obișnuit de către persoanele cu competențe obișnuite în domeniu. Semnificația și domeniul de aplicare al termenilor ar trebui să fie clare; cu toate acestea, în cazul oricărei ambiguități latente, definițiile furnizate în prezenta invenție au prioritate față de orice definiție din dicționar sau una extrinsecă. În plus, cu excepția cazului în care contextul impune altfel, termenii la singular includ pluralități, iar termenii la plural includ singularul. În general, nomenclatura utilizată în legătură cu, și tehnicile de cultură celulară și tisulară, biologie moleculară,

imunologie, microbiologie, genetică, precum și chimia și hibridizarea proteinelor și a acizilor nucleici descrise în prezenta invenție sunt cele cunoscute și utilizate în mod obișnuit în domeniu.

În vederea unei mai bune înțelegeri a prezentei invenții, anumiți termeni sunt mai întâi definiți.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „FcRn" se referă la un receptor Fc neonatal. Exemplele de molecule FcRn includ FcRn uman codificat de gena FCGRT, astfel cum se prevede în RefSeq NM_004107. Secvența de aminoacizi a proteinei corespunzătoare este prezentată în RefSeq NP_004098.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „antagonist FcRn" se referă la orice agent care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea imunoglobulinei la FcRn (de exemplu, FcRn uman).

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, în anumite forme de aplicare, termenul „antagonist FcRn" se referă la orice agent care cuprinde sau constă dintr-o regiune Fc (de exemplu, o variantă a regiunii Fc prezentată în prezenta invenție) care se leagă în mod specific de FcRn prin regiunea Fc și inhibă legarea imunoglobulinei la FcRn. Antagonistul FcRn al invenției nu este un anticorp IgG de lungime completă.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „regiune Fc" se referă la porțiunea unei imunoglobuline native formată din domeniile Fc ale celor două catene grele ale acesteia. O regiune Fc nativă este homodimerică.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „variantă a regiunii Fc " se referă la o regiune Fc cu una sau mai multe modificări față de o regiune Fc nativă. Modificarea poate include substituiri, adăugări și/sau deleții de aminoacizi, legarea de molecule suplimentare și/sau modificarea glicanilor nativi. Termenul include regiunile Fc heterodimerice în care fiecare dintre domeniile Fc constitutive este diferit. Exemple de astfel de regiuni Fc heterodimerice includ, dar fără a se limita la acestea, regiuni Fc realizate utilizând tehnologia „butoane și găuri" descrisă, de exemplu, în US 8216805. Termenul include, de asemenea, regiunile Fc cu o singură catenă în care domeniile Fc constitutive sunt legate între ele printr-un fragment de legătură, astfel cum este descris, de exemplu, în US 2009/0252729A1 și US 2O11/0081345A1.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „domeniu Fc" se referă la porțiunea unei singure catene grele de imunoglobulină care începe în regiunea articulată chiar mai sus de locul de clivare a papainelor și se termină la C-terminalul anticorpului. Prin urmare, un domeniu Fc complet cuprinde cel puțin o porțiune dintr-un domeniu articulat (de exemplu, regiunea articulată superioară, mijlocie și/sau inferioară), un domeniu CH2 și un domeniu CH3.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „fragment de legare la FcRn" se referă la o porțiune a unei regiuni Fc care este suficientă pentru a conferi legarea la FcRn.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „poziție UE" se referă la poziția aminoacidului în convenția de numerotare a UE pentru regiunea Fc descrisă în Edelman, G.M. și colab., *Proc. Natl. Acad. USA,* 63, 78-85 (1969) și Kabat et al, în „Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „domeniu CH1" se referă la primul domeniu (cel mai amino-terminal) al regiunii constante a unei catene grele de imunoglobulină care se extinde de la pozițiile UE 118-215. Domeniul CH1 este adiacent domeniului VH și amino-terminal la regiunea articulată a unei molecule de catenă grea de imunoglobulină și nu face parte din regiunea Fc a unei catene grele de imunoglobulină.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „regiune articulată" se referă la porțiunea unei molecule de catenă grea care unește domeniul CH1 cu domeniul CH2. Această regiune articulată cuprinde aproximativ 25 de reziduuri și este flexibilă, permițând astfel celor două regiuni N-terminale de legare a antigenului să se miște independent. Regiunile articulate pot fi subdivizate în trei domenii distincte: domeniile articulate superior, mediu și inferior (Roux et al., *J. Immunol.* 161: 4083 (1998)). Antagoniștii FcRn din prezenta invenție pot include în întregime sau o porțiune a unei regiuni articulate.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „domeniu CH2" se referă la porțiunea unei molecule de imunoglobulină cu catenă grea care se extinde de la aproximativ pozițiile UE 231-340.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „domeniu CH3" include porțiunea unei molecule de imunoglobulină cu catenă grea care se extinde pe aproximativ 110 reziduuri de la N-terminalul domeniului CH2, de exemplu, de la aproximativ poziția 341-446 (sistemul de numerotare UE).

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „antagonist FcRn" se poate referi la un anticorp sau la un fragment de legare la antigen al acestuia care se leagă în mod specific de FcRn prin intermediul domeniului său de legare la antigen și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei la FcRn.

Un exemplu de anticorp care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei de FcRn este nipocalimabul, cunoscut și sub denumirea de M281. Nipocalimab este un anticorp monoclonal IgG1 de lungime completă (150 kDa) „Fc mort" (aglicozilat și fără efect). Nipocalimabul a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în studii clinice de fază 2 pentru tratamentul miasteniei gravis (MG), anemiei hemolitice autoimune la cald (WAIHA) și bolii hemolitice a fătului și nou-născutului (HDFN).

Nipocalimabul este descris în WO2019/118791 și cuprinde următoarele secvențe de catene ușoare (SEQ ID NO:4) și grele (SEQ ID NO:5):

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVT
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:4)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:5)

Un alt exemplu de anticorp care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei la FcRn este rozanolixizumabul, cunoscut și sub denumirea de UCB 7665. Rozanolixizumabul este un anticorp monoclonal IgG4 umanizat de lungime completă (150 kDa). Rozanolixizumabul a fost administrat sub formă de perfuzie subcutanată în studiile clinice în curs de desfășurare pentru MG, trombocitopenie imună (ITP) și polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP). Rozanolixizumabul a fost descris pentru prima dată în WO2014019727 și cuprinde catena ușoară din SEQ ID NO: 6 și catena grea din SEQ ID NO: 7.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLD
SGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:6)

EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYY
RDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVRPFLYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:7)

Un alt exemplu de anticorp care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei de FcRn este orilanolimabul, cunoscut și sub denumirea de SYNT001. Orilanolimabul este un alt anticorp monoclonal IgG4 umanizat de lungime completă (150 kDa). Orilanolimabul a fost administrat ca perfuzie intravenoasă în studiile clinice de fază 2 pentru tratamentul WAIHA.

Un alt exemplu de anticorp care se leagă în mod specific de FcRn și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei la FcRn este batoclimabul, cunoscut și sub denumirea de IMVT1401/RVT1401/HBM9161. Batoclimabul este un alt anticorp monoclonal IgG1 de lungime completă (150 kDa) „Fc mort". Batoclimabul a fost administrat sub formă de injecție subcutanată în studiile clinice de fază 2 în curs de desfășurare pentru tratamentul MG și al oftalmopatiei Graves.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „CD16" se referă la receptorii Fc7RIII Fc care sunt necesari pentru citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC). Printre moleculele CD16 exemplificative se numără CD16a umană, astfel cum se prevede în RefSeq NM_000569.

Astfel cum este utilizat în prezentua invenție, termenul „cisteină liberă" se referă la reziduul de aminoacid cisteină nativ sau modificat care există într-o formă substanțial redusă într-un antagonist FcRn matur.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „anticorp" se referă la moleculele de imunoglobulină care includ patru catene polipeptidice, două catene grele (H) și două catene ușoare (L) interconectate prin legături disulfurice, precum și multimerii acestora (de exemplu, IgM). Fiecare catenă

grea cuprinde o regiune variabilă a catenei grele (abreviat VH) și o regiune constantă a catenei grele. Regiunea constantă a catenei grele cuprinde trei domenii: CH1, CH2 și CH3. Fiecare catenă ușoară cuprinde o regiune variabilă a catenei ușoare (abreviat VL) și o regiune constantă a catenei ușoare.

Regiunea constantă a catenei ușoare cuprinde un domeniu (CL). Regiunile VH și VL pot fi subdivizate în regiuni de hipervariabilitate, denumite regiuni care determină complementaritatea (CDR), intercalate cu regiuni care sunt mai conservate, denumite regiuni cadru (FR).

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, un „fragment de legare la antigen" al unui anticorp cuprinde, în general, cel puțin un VH împerecheat cu un VL, care împreună sunt capabili să se lege în mod specific de un anumit antigen sau epitop. Fragmentele de legare a antigenului pot include, fără a se limita la acestea, fragmente Fv, Fab, Fab' și F(ab')2, precum și fragmente FV cu catenă unică (scFV), diacorpuri și altele asemenea.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „glican N-legat" se referă la glicanul N-legat atașat la azotul (N) din catena laterală a asparaginei în secvența (de exemplu, secvența Asn-X-Ser sau Asn-X-Thr, unde X este orice aminoacid cu excepția prolinei) prezentă în domeniul CH2 al unei regiuni Fc. Astfel de N-glicani sunt descriși în detaliu, de exemplu, în Drickamer K, Taylor ME (2006). Introduction to Glycobiology, ediția a 2-a.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „afucosilat" se referă la un glican N-legat căruia îi lipsește o moleculă centrală de fucoză, așa cum este descris în US 8067232.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „GlcNAc bisectant" se referă la un glican N-legat având o moleculă de N-acetil glucozamină (GlcNAc) legată de o moleculă de manoză de bază, așa cum este descris în US 8021856.

Astfel cum sunt utilizați în prezenta invenție, termenii „a trata", „tratare" și „tratament" se referă la măsurile terapeutice sau preventive descrise în prezenta invenție. În unele forme de aplicare, termenii „a trata", „tratare" și „tratament" se referă la măsurile terapeutice descrise în prezenta invenție. Metodele de „tratament" utilizează administrarea la un subiect a unui agent sau a unei combinații de agenți descrise în prezenta invenție pentru a preveni, vindeca, întârzia, reduce severitatea sau pentru a ameliora unul sau mai multe simptome ale unei boli sau tulburări sau ale unei boli sau tulburări recurente sau pentru a prelungi supraviețuirea unui subiect peste cea așteptată în absența unui astfel de tratament.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „subiect" include orice mamifer uman sau non-uman.

Pemfigus

Pemfigusul este un grup de boli epiteliale cronice veziculoase în care producerea de autoanticorpi IgG împotriva domeniilor extracelulare ale proteinelor membranei celulare a keratinocitelor duce la acantoliză (pierderea joncțiunii celulă-celulă între keratinocite). Există trei forme majore de pemfigus: pemfigus vulgar (PV), pemfigus foliaceu (PF) și pemfigus paraneoplastic (PP).

PV este cauzat de autoanticorpi IgG împotriva proteinelor desmozomale, desmogleina 3 (Dsg 3) și/sau desmogleina 1 (Dsg 1), pe keratinocitele epidermice. Deoarece legarea anticorpilor (IgG4 predominant, nu activează complementul) la domeniul extracelular al Dsg este suficientă pentru a provoca pierderea adeziunii keratinocitelor și formarea de vezicule, aceștia generează direct manifestările clinice ale PV. Dsg 3 este exprimat aproape exclusiv în straturile celulare bazale și parabazale ale pielii și în tot stratul scuamos al membranelor mucoase, în timp ce Dsg 1 predomină în stratul superficial al pielii și este aproape absent în mucoasă. Prin urmare, leziunile PV pe mucoase sunt induse în principal de anticorpii anti-Dsg 3, în timp ce leziunile PV cutanate sunt declanșate atât de anticorpii anti-Dsg 3, cât și de anticorpii anti-Dsg 1. Este interesant faptul că s-a demonstrat că activitatea bolii este strâns corelată cu nivelurile serice de anticorpi împotriva Dsg 1 și, într-o mai mică măsură, împotriva Dsg 3. Belloni-Fortina A et al., *Clin Dev Immunol.* 2009; 187864. doi: 10.1155/2009/187864; Abasq C et al., *Arch Dermatol.* 2009; 145(5):529-35.

PF este cauzat de anticorpi împotriva Dsg 1, care este exprimat în stratul superficial al epidermei și, prin urmare, implică numai pielea. Au fost descrise două forme: forma non-endemică și forma endemică (denumită și „folgo selvagem"). Folgo selvagem a fost observat în regiunea amazoniană, unde s-a sugerat că o proteină neinfecțioasă (LJM11) care rezidă în glandele salivare ale mușteloor de nisip (*Lutzomyia longipalpis*) provoacă o reacție încrucișată cu Dsg 1. Altfel, PF endemic și non-endemic au aceleași constatări clinice, histologice și imunologice. Ca și în PV, autoanticorpii anti-Dsg 1 sunt direct patogeni. PV și PF sunt rare. Pemfigusul vulgar este cel mai frecvent subtip de pemfigus în Europa, Statele Unite și Japonia; afectează în mod preferențial femeile, iar majoritatea pacienților au vârsta de 50-60 de ani la debutul bolii (Kasperkiewicz, Nat. Re. Dis. Primers, 11 mai 2017; 3:17026). Pemfigus foliaceu este cel mai frecvent tip observat în America de Sud și Africa de Nord datorită formei endemice, cu o predispoziție

sexuală diferită între regiuni și o apariție preferențială la adulți tineri. PF este mai puțin frecvent în America de Nord și Europa (10-15% din cazurile de pemfigus).

Atât PV, cât și PF sunt cronice și intratabile, cu un potențial de amenințare a vieții. Din punct de vedere clinic, PV se prezintă sub forma tipurilor dominant la nivelul mucoasei, mucocutanat sau, mai rar, doar cutanat. Pacienții trec frecvent de la un tip la altul, de obicei, de la tipul la nivelul mucoasei la debutul bolii la cel mucocutanat ulterior. Tipul mucocutanat tinde să fie o boală mai severă, în timp ce întârzierea diagnosticului este frecventă în cazul tipului la nivelul mucoasei. Deși poate afecta o gamă mai largă de vârste, frecvența sa maximă variază între 50 și 60 de ani. Femeile sunt ușor suprareprezentate în populația PV, în care sunt asociate bolile tiroidiene cu predominanță feminină și artrita reumatoidă. De obicei, leziunile încep în mucoasa orală și se pot extinde apoi la alte zone ale mucoasei și pe piele. Afectarea mucoasei constă în vezicule flasce care se rup rapid, lăsând eroziuni dureroase. Leziunile mucoasei pot afecta, de asemenea, faringele, laringele superior, esofagul, nasul și ochii, precum și organele genitale. Acestea sunt de obicei asociate cu deficiențe semnificative, inclusiv dificultăți de alimentație și înghițire, de a avea relații sexuale etc. Acestea duc frecvent la pierderea în greutate, malnutriție și alterarea calității vieții. Leziunile cutanate se caracterizează prin vezicule flasce și eroziuni care transpiră ușor și devin suprainfectate (leziuni crustoase). Deși poate fi afectată orice zonă a pielii, leziunile predomină la nivelul capului, trunchiului superior și în zona inghinală. Sunt dureroase, în special în falduri. La examinare, epiderma se poate desprinde atunci când degetul freacă pielea la periferia leziunilor (semnul Nikolsky), ceea ce este foarte indicativ pentru diagnosticul PV.

Diagnosticul de PV se bazează pe un algoritm de instrumente diferite, care, în general, este efectuat în prezența manifestărilor clinice sugestive pentru boală. Acestea includ histologia, imunofluorescența directă (DIF) și detectarea autoanticorpilor împotriva Dsg 3 și/sau Dsg 1 în ser, fie prin imunofluorescență indirectă (IIF), fie prin teste imunoabsorbante legate de enzimă (ELISA). Histopatologia arată de obicei acantoliză suprabazală (keratinocite care plutesc în lichidul vezicular). Acantoliza este foarte sugestivă pentru PV, deoarece nu este observată în alte boli veziculoase autoimune, cum ar fi pemfigoidul bulos (BP), dar diagnosticul trebuie confirmat prin depunerea caracteristică de IgG și/sau de complement pe suprafața celulară a keratinocitelor prin DIF. În prezent, în timp ce DIF este considerată investigația de referință pentru diagnostic, IIF și/sau ELISA sunt necesare pentru a confirma diagnosticul. Sunt disponibile teste ELISA comerciale pentru măsurarea cantitativă a autoanticorpilor Dsg 1 și Dsg 3 în ser. Acestea pot oferi avantaje față de IIF, cum ar fi sensibilitatea crescută (>90%), dar nu sunt utile pentru excluderea altor autoantigeni și a dermatozelor buloase autoimune (AIBD). Prin urmare, IIF și ELISA pot fi considerate complementare în investigarea diagnostică a PV. Luate împreună, reglementările internaționale actuale recomandă stabilirea unui diagnostic de PV la pacienții cu semne clinice indicative, confirmate prin histopatologie, DIF pozitivă și IIF și/sau ELISA pozitive. Herd M et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(3):405-14.

PV este o boală cronică, fără tendință de ameliorare spontană. Dimpotrivă, boala se agravează de obicei progresiv și are o rată de mortalitate de trei ori mai mare decât în rândul populației în general atunci când nu este tratată. Sub tratament, boala evoluează de obicei în perioade de remisiune și recidivă. În cele din urmă, este nevoie de mulți ani pentru a obține o vindecare definitivă. Deoarece tratamentele fac parte din factorii de comorbiditate care sunt legați de rata lor ridicată de efecte secundare grave, mortalitatea este încă ridicată, iar infecțiile severe rămân astăzi principala cauză de deces. Ren Z et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(10):1768-1776.

Întrucât Dsg 1 este exprimat în porțiunea superficială a epidermei, pacienții cu PF prezintă de obicei mâncărimi, eroziuni solzoase și cruste ale țesutului cutanat. Veziculele sunt rareori observate, din cauza naturii lor superficiale și a ruperii ușoare. O altă variantă clinică poate fi dezvoltarea de leziuni scuamoase și cruste pe față, scalp, piept și pe zonele interscapulare („pemfigus seboreic"). În formele mai severe, se poate observa eritrodermie descuamativă care implică aproape toată suprafața pielii. Diagnosticul PF se bazează pe instrumentele de investigare care sunt utilizate în PV. La histologie, se poate observa o fisură în stratul granular subcornean sau superficial. DIF arată depunerea intercelulară de IgG în cadrul epidermei, iar IIF relevă prezența autoanticorpilor serici împotriva componentelor intercelulare ale pielii. Testele ELISA cuantifică nivelul pozitiv de anticorpi anti-Dsg 1 în ser, în timp ce căutarea anticorpilor anti-Dsg 3 este negativă.

Ca și PV, PF nu are tendința de a se vindeca spontan. Tratamentul este întotdeauna necesar, cu scopul de a vindeca leziunile existente și de a preveni apariția de noi leziuni cât mai curând posibil.

Alte forme de pemfigus includ pemfigus vegetant, pemfigus eritematos, pemfigus herpetiform și pemfigus indus de medicamente. Pemfigusul vegetant este o variantă a PV caracterizată prin vegetații fungoide și mediată de autoanticorpi IgG anti-Dsg 3. Pemfigusul eritematos este o variantă a PF caracterizată prin afectare localizată, în principal pe față și pe partea superioară a pieptului și a spatelui, și

mediată de autoanticorpi IgG anti-Dsg 1. Pemfigusul herpetiform este un subtip caracterizat prin vezicule și pustule mici și mediat în principal de autoanticorpi IgG anti-Dsg 1.

Abordări actuale pentru tratamentul pemfigusului

Pentru a ajuta practicienii în gestionarea terapeutică a pacienților cu pemfigus, sunt disponibile următoarele definiții consensuale ale celor mai importante obiective clinice în rândul experților naționali și internaționali, precum și reglementări periodice pentru diagnosticarea și tratamentul acestor boli (a se vedea Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 1043; Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 10; Harman et al., *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1170- 1201; Joly et al., *Lancet.* 2017 May 20;389(10083):2031-2040), Hebert et al., *J Invest Dermatol.* 2019 Jan;139(1):31-37):

(a) „Controlul bolii" (DC) înseamnă nu există leziuni noi de pemfigus și leziunile stabilite încep să se vindece;

(b) „Sfârșitul fazei de consolidare" (EoC) înseamnă nu există leziuni noi de pemfigus timp de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziunile stabilite sunt vindecate.

(c) „Remisiune completă" (CR) înseamnă absența leziunilor noi sau stabilite, denumită și „Remisiune clinică completă".

(d) „Remisiune completă în afara terapiei" (CRoff) înseamnă absența leziunilor noi sau stabilite în timp ce pacientul nu urmează niciun tratament sistemic timp de cel puțin 2 luni.

(e) „Remisiune completă cu terapie minimă" (CRmin) înseamnă absența leziunilor noi sau stabilite în timp ce pacientul primește terapie minimă.

(f) „Terapie minimă" înseamnă prednison (sau un echivalent al acestuia) la o doză de 10 mg/zi sau mai mică și/sau terapie adjuvantă minimă timp de cel puțin 2 luni (din motive practice, în timpul studiilor clinice, aceasta este redusă la 8 săptămâni).

(g) „În afara terapiei" înseamnă fără medicamente sistemice timp de cel puțin 2 luni.

(h) „Recidivă" sau „Explozie" (R) înseamnă apariția a 3 sau mai multe leziuni pe lună care nu se vindecă în decurs de o săptămână sau extinderea leziunilor stabilite.

(i) "Eșecul tratamentului" înseamnă eșecul de a obține controlul bolii cu doze terapeutice complete de tratamente sistemice (de exemplu, prednison 1,5 mg/kg/zi timp de 3 săptămâni).

În plus, au fost stabilite scări validate pentru monitorizarea activității bolii și a extinderii (a se vedea, de exemplu, Rosenbach Met al., *J Invest Dermatol.* 2009; 129(10):2404-10; Rahbar Z et al., *JAMA Dermatol.* 2014; 150(3):266-72). Scorurile validate exemplificative includ indicele de activitate a bolii pemfigus (PDAI) și scorul de intensitate a tulburării cutanate buloase autoimune (ABSIS). Indicele de activitate a bolii pemfigus (PDAI) este un instrument de diagnostic bine stabilit și utilizat pe scară largă pentru evaluarea și clasificarea severității pemfigusului la subiecții umani afectați. Folosind PDAI, severitatea bolii este evaluată pe o scară de la 0 la 263, unde un scor de 0 semnifică absența bolii, iar un scor de 263 semnifică o boală maxim severă. Pragurile de severitate pentru pemfigus ușor, moderat și sever au fost sugerate în diferite lucrări, cu populații de pacienți parțial suprapuse, propunând PDAI 9 sau 15 ca valori limită între boala ușoară și moderată/severă și 25 sau 45 ca valori limită între boala moderată și severă (Shimizu et al., *J Dermatol.* 2014; 41(11):969-973; Boulard et al., *Br J Dermatol.* 2016; 175(1):142-9). Conform orientărilor internaționale, în prezent este prematur să se stabilească în mod definitiv valori limită pentru a defini boala ușoară, moderată sau severă (Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(3):575-585).

În formele de aplicare exemplificative „pemfigusul ușor" este caracterizat printr-un scor PDAI mai mic de 15; „pemfigusul moderat" este caracterizat printr-un scor PDAI de la 15 la mai mic de 45 și „pemfigusul sever" este caracterizat printr-un scor PDAI de 45 sau mai mare. Scorul ABQOL - calitatea vieții în boala buloasă autoimună - a fost dezvoltat și validat pentru a stabili impactul bolii și al terapiilor acesteia asupra vieții de zi cu zi a pacienților. Sebaratnam DF et al., *JAMA Dermatol.* 2013; 149(10):1186-91.

Conform celor mai recente orientări internaționale (Ren Z et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(10):1768-1776), corticosteroizii rămân o terapie de primă linie în pemfigus. Aceștia reprezintă cea mai rapidă formă de tratament cunoscută în prezent și asigură controlul bolii (absența de leziuni noi, leziunile stabilite încep să se vindece) în aproximativ 3 săptămâni atunci când sunt utilizate la doza eficientă. Ratnam KV et al., *Int J Dermatol.* 1990; 29(5):363-7; Czernik A et al., *Arch Dermatol.* 2008; 144(5):658-61; Chaidemenos G et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(2):206-10. Prednisonul oral este corticosteroidul cel mai frecvent utilizat. Doza orală inițială de prednison este ridicată variind de la 1-2 mg/kg pe zi și poate fi redusă (0 5-1 mg/kg pe zi) dacă este combinată cu rituximab sau imunosupresoare. Dacă nu se obține controlul bolii după cel mult 3-4 săptămâni, doza de prednison trebuie crescută. La pacienții cu boală foarte activă, este preferabil bolusul intravenos de corticosteroizi (de exemplu, metilprednisolon) în special la inițierea tratamentului.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „doză echivalentă de prednison" înseamnă o doză de prednison sau o doză echivalentă de corticosteroid sistemic altul decât prednisonul. Corticosteroizii sistemici sunt bine cunoscuți și includ compuși de diferite potențe și formulări. Aceștia sunt în general formulați ca injectabile sau pastile. Exemple de corticosteroizi sistemici disponibili comercial include, fără a se limita la, betametazonă, cortizon, dexametazonă, hidrocortizon, metilprednisolon, prednison, prednisolonă și triamcinolon.

În unele forme de aplicare poate fi administrat, de asemenea, un corticosteroid topic. Corticosteroizii topici sunt bine cunoscuți și includ compuși de diferite potențe și formulări. Acestea sunt în general formulate ca unguente, creme, uleiuri, loțiuni, șampoane, spume și/sau geluri. Exemple de corticosteroizi topici disponibili în comerț includ dipropionat de alclometazonă, amcinonidă, dipropionat de betametazonă, valerat de betametazonă, propionat de clobetazol, butirat de clobetazon, desonidă, desoximetasonă, valerat de diflucortolon, diacetat de diflorazonă, fluocinolon acetonid, fluocinonid, flurandrenolidă, propionat de fluticazonă, halcinonidă, propionat de halobetasol, hidrocortizon, hidrocortizon 17-butirat de, acetat de hidrocortizon, valerat de hidrocortizon, aceponat de metilprednisolonă, furoat de mometazonă, prenicarbat și acetonidă de triamcinolon. Corticosteroizii topici pot fi aplicați în mod convenabil local pe zonele afectate sau pe leziunile care necesită tratament, limitând astfel efectele sistemice nedorite ale tratamentului cu corticosteroizi.

Gestionarea terapeutică a pacienților cu pemfigus este foarte dificilă. Principiile sale primare sunt, pe de o parte, de a opri prompt apariția noilor vezicule și apoi de a obține remisiunea clinică și, pe de altă parte, de a minimiza efectele secundare ale terapiei sistemice, de exemplu, cu corticosteroizi. Corticosteroizii au o toxicitate cumulativă ridicată în aceste boli cronice care trebuie atenuată prin reducerea cât mai mult posibil a cantității și a duratei lor de expunere. În al doilea rând, obiectivul tratamentelor este de a preveni dezvoltarea de noi leziuni, fie cu terapii minime cu corticosteroizi, fie chiar fără niciun tratament. În acest scop, pacienții trebuie gestionați de centre de referință, unde pot fi monitorizați cu atenție de către dermatologi cu experiență. La mulți pacienți, este necesară o abordare multidisciplinară, inclusiv specialiști în medicină orală, oftalmologi și ginecologi atunci când sunt prezente leziuni ale mucoasei.

După controlul bolii, prednisonul oral este menținut la o doză stabilă pentru consolidarea controlului bolii. Sfârșitul consolidării este definit ca absența unor noi leziuni timp de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziunile stabilite deja vindecate. Acest moment este ales de majoritatea practicienilor ca moment de inflexiune la care prednisonul începe să fie redus treptat. Durata perioadei de consolidare variază foarte mult de la un pacient la altul, eroziunile mucoasei și leziunile cutanate extinse tind să întârzie vindecarea.

Odată ce controlul bolii este consolidat, se instituie un program de reducere treptată, moment în care doza de prednison este scăzută treptat. Scopul acestei faze este de a ajunge la o remisiune clinică completă (fără leziuni noi, toate leziunile stabilite sunt complet vindecate) și, în același timp, atingerea unei doze minime eficiente de prednison (10 mg pe zi sau mai puțin timp de cel puțin 2 luni) sau chiar sistarea prednisonului (fără terapie), pentru a preveni efectele secundare. Din păcate, acest obiectiv dublu este greu de atins și majoritatea pacienților prezintă recidivă sub doza de prednison redusă treptat. Într-un studiu prospectiv, 64% dintre pacienții PV au obținut cu prednison prima remisiune clinică la o doză minimă după 12 luni, dar recidiva a apărut frecvent, mai exact, în 45% din cazuri în decurs de 6 luni. Beissert S et al., *J Invest Dermatol.* 2010; 130(8):2041-8. În cele din urmă, evoluția comună a PV este una cu episoade de recidivă și remisiune tranzitorie și este nevoie de mai mulți ani de tratament cu prednison înainte de a obține o remisiune permanentă. Într-un studiu, 36% dintre pacienții cu PV au fost tratați cu prednison sau cu un echivalent al acestuia timp de cel puțin 10 ani. Mimouni D et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(8):947-52. Între timp, riscul de reacții adverse legate de corticosteroizi (osteoporoză, diabet, hipertensiune arterială, sindrom Cushing, cataractă, glaucom, infecții etc.) crește odată cu durata tratamentului. Prin urmare, majoritatea pacienților cu PV au nevoie de terapii adjuvante (de exemplu, rituximab, imunosupresoare) pentru a-i menține în remisiune și pentru a reduce doza cumulată de prednison.

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „doză inițială" înseamnă o doză incipientă de corticosteroizi sau o doză inițială de corticosteroizi așa cum este administrată unui pacient cu pemfigus (înainte de reducerea treptată).

Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „doză redusă treptat" înseamnă o doză diminuată de corticosteroizi așa cum este administrată unui pacient cu pemfigus. Termenul „doză inițială redusă treptat" înseamnă prima doză diminuată de corticosteroizi așa cum este administrată unui pacient cu pemfigus, de exemplu, o doză de 0,5 mg/kg/zi prednison sau un echivalent al acestuia. Doze reduse treptat pot fi administrate în continuare. Reducerea dozei inițiale și/sau reducerea treptată a dozei ulterioare poate avea loc periodic, de exemplu, la fiecare 2 săptămâni.

Aprobarea recentă a rituximabului la adulții cu PV a schimbat drastic pilonul terapiei bolii și este acum propus ca terapie de primă linie în asociere cu prednison pentru cazurile mai severe. Ren Z et al., *J*

Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(10):1768-1776. Până de curând, rituximabul a fost utilizat în principal la pacienții cu PV refractar și care nu reacționează bine la alte tratamente. Cu toate acestea, lipsa remisiunii de lungă durată și numărul mare de evenimente adverse grave asociate cu prednison și imunosupresoare au determinat cercetătorii să dezvolte tratamente alternative de primă linie. Rituximabul ca tratament de linia a doua și de linia a treia (1-2 g per ciclu) a demonstrat că induce remisiune pe termen lung la o rată ridicată, ceea ce nu a putut fi atins prin niciun alt tratament (rată de remisiune de 75% în PV după 1 an). Ratele de recidivă după terapia cu rituximab au variat între 25% după 1 an și 80% în monitorizarea pe termen lung. Wang HH et al., *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-32. Dovezi recente au arătat eficacitatea unui prim ciclu de rituximab (2 g) ca tratament de primă linie urmat de noi cicluri (0,5 g) după 12 luni și 18 luni, în combinație cu doze mai mici de prednison (0,5-1 mg/kg pe zi în funcție de severitatea bolii). Joly et al., *Lancet.* 2017, May 20;389(10083):2031-2040. Folosind acest regim de primă linie, a fost demonstrată o proporție mai mare de remisiune completă (în acest context ceea ce se înțelege este remisiune completă în afara terapiei) după 2 ani, și anume 89 %. S-a observat că cazurile de recidivă au scăzut (24% după 2 ani), majoritatea înregistrându-se în decurs de 6 până la 12 luni după primul ciclu. S-a demonstrat un efect puternic de economisire a prednisonului, adică de aproximativ două treimi.

Cu toate acestea, rituximabul, fie utilizat ca tratament de primă linie, fie ca tratament de linia a doua/a treia, are un debut de acțiune tardiv și nu duce la obținerea precoce a controlului bolii (perioada medie de la prima perfuzie: 6-7 săptămâni) și remisiune clinică (media de 6-7 luni cu terapie minimă cu prednison, 9 luni fără terapie). Hebert V et al., *J Invest Dermatol.* 2019; 139(1):31-37; Wang HH et al., *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-32. În plus, terapia cu rituximab prezintă riscul de a induce evenimente adverse grave (de exemplu, 33% din infecții). Neutropenia și hipogamaglobulinemia cu debut tardiv și riscul ca pacienții să dezvolte infecții potențial letale (de exemplu, *Pneumocystis carinii*, leucoencefalopatie multifocală, septicemie) necesită o monitorizare pe termen lung a stării clinice și imunologice a pacienților sub rituximab.

Pacienții cu PF urmează, de obicei, același tip de gestionare și monitorizare a măsurilor privind rezultatul clinic ca și pacienții cu PV, deși rituximabul nu a fost aprobat pentru această afecțiune.

Antagoniștii FcRn

Receptorul Fc neonatal (FcRn) influențează nivelurile serice și distribuția tisulară a IgG în toate etapele vieții. FcRn este un receptor membranar integral de trafic intracelular pentru IgG. Prin urmare, FcRn este o moleculă multifuncțională implicată în principal în transportul IgG și homeostazie. Challa DK et al., *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014; 382:249-72; Roopenian DC et al., *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(9):715-25. După absorbția IgG prin pinocitoză în celulele care exprimă FcRn, partea Fc a IgGs leagă FcRn cu afinitate mare în endozomii acizi timpurii (pH <6,5). Această legare scutește IgG de degradarea lizozomală și le conduce la suprafața celulei pentru reciclare. La pH-ul aproape neutru (pH ~7,4) al spațiului extracelular, IgG-urile sunt eliberate din complexul cu FcRn. Această cale de salvare dependentă de pH este responsabilă pentru menținerea concentrațiilor mari de IgG în circulație și pentru timpul lung de înjumătățire ($t_{1/2}$) al IgG-urilor în comparație cu alte Ig-uri, care nu sunt reciclate. Roopenian DC et al., *J Immunol.* 2003; 170(7):3528-33; Waldmann TA et al., *J Clin Invest.* 1990; 86(6):2093-2098; Wani MA et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(13):5084-5089.

Într-un aspect, invenția furnizează o compoziție de antagonist FcRn pentru utilizare în tratamentul pemfigusului la un subiect, în care

(i) subiectul prezintă

(a) pemfigus nou diagnosticat,

(b) pemfigus recidivant sau

(c) pemfigus refractar,

(ii) antagonistul FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer și în care secvența de aminoacizi a fiecărui domeniu Fc este selectată din grupul format din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3 și antagonistul FcRn este administrat în combinație cu un corticosteroid, iar doza de corticosteroid este ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În anumite forme de aplicare, aceste compoziții cuprind sau constau dintr-o variantă a regiunii Fc, sau un fragment al acesteia de legare la FcRn, care se leagă în mod specific la FcRn, în special la FcRn uman, cu afinitate crescută și dependență redusă de pH în raport cu o variantă a regiunii Fc native. Compozițiile de antagonist FcRn descrise aici pot cuprinde un anticorp sau un fragment de legare la antigen al acestuia care se leagă în mod specific la FcRn prin domeniul său de legare la antigen și inhibă legarea regiunii Fc a imunoglobulinei la FcRn. În general, acești antagoniști FcRn inhibă legarea agenților care conțin Fc (de exemplu, anticorpi și imunoadezine) la FcRn *in vivo*, ceea ce are ca rezultat o viteză crescută de degradare a agenților care conțin Fc și, concomitent, un nivel seric redus al acestor agenți.

O variantă a regiunii Fc izolată (de exemplu, o variantă a regiunii Fc care cuprinde aminoacizii Y, T, E, K, F şi Y la poziţiile UE 252, 254, 256, 433, 434 şi, respectiv, 436) este un antagonist FcRn mai eficient *in vivo* decât un anticorp de lungime completă care cuprinde aceeaşi variantă a regiunii Fc. Prin urmare, compoziţiile de antagonist FcRn pentru utilizare conform invenţiei nu sunt anticorpi de lungime completă. Compoziţiile de antagonist FcRn pentru utilizare conform invenţiei nu cuprind un domeniu variabil de anticorp şi, în plus, nu cuprind un domeniu variabil de anticorp sau un domeniu CH1.

Orice regiune Fc poate fi modificată pentru a produce o variantă a regiunii Fc pentru utilizare în compoziţiile de antagonişti FcRn prezentate aici. În general, o regiune Fc sau fragmentul acesteia de legare la FcRn provine de la o imunoglobulină umană. Totuşi, se înţelege că regiunea Fc poate fi derivată dintr-o imunoglobulină a oricărei alte specii de mamifere, inclusiv, de exemplu, o specie de camelide, un rozător (de exemplu un şoarece, un şobolan, un iepure, un cobai) sau specii de primate neumane (de exemplu, cimpanzei, macaci). Mai mult, regiunea Fc sau o porţiune a acesteia poate fi derivată din orice clasă de imunoglobuline, inclusiv IgM, IgG, IgD, IgA şi IgE, şi orice izotip de imunoglobuline, inclusiv IgG1, IgG2, IgG3 şi IgG4. În unele forme de aplicare, regiunea Fc este o regiune Fc a IgG (de exemplu, o regiune IgG umană). În unele forme de aplicare, regiunea Fc este o regiune Fc a IgG1 (de exemplu, o regiune IgG1 umană). În unele forme de aplicare, regiunea Fc este o regiune Fc himerică care cuprinde porţiuni din mai multe regiuni Fc diferite. Exemple adecvate de regiuni Fc himerice sunt prezentate în US 2011/0243966A1. O varietate de secvenţe de genă a regiunii Fc (de exemplu, secvenţe de gene a regiunii constante umane) sunt disponibile sub formă de depozite accesibile publicului. Se apreciază că scopul prezentei invenţii cuprinde alele, variante şi mutaţii ale regiunilor Fc.

O regiune Fc poate fi mai mult trunchiată sau ştearsă intern pentru a produce un fragment minim de legare a FcRn al acesteia. Capacitatea unui fragment de regiune Fc de a se lega la FcRn poate fi determinată utilizând orice test de legare recunoscut în domeniu, de exemplu, ELISA.

Pentru a spori capacitatea de producţie a antagoniştilor FcRn prezentaţi aici, este de preferat ca regiunile Fc constitutive să nu cuprindă reziduuri de cisteină nelegate cu disulfură. Prin urmare, în unele forme de aplicare, regiunile Fc nu cuprind un reziduu de cisteină liberă.

Orice variantă Fc, sau fragment al acesteia de legare a FcRn, care se leagă în mod specific la FcRn cu afinitate crescută şi dependenţă redusă de pH în raport cu regiunea nativă Fc poate fi utilizată în compoziţiile de antagonist FcRn prezentate aici. În unele forme de aplicare, varianta regiunii Fc cuprinde modificări, substituţii, inserţii şi/sau deleţii de aminoacizi care conferă caracteristicile dorite. Varianta regiunii sau a fragmentului Fc pentru utilizare conform invenţiei cuprinde aminoacizii Y, T, E, K, F şi Y la poziţiile UE 252, 254, 256, 433, 434 şi, respectiv, 436. Secvenţele de aminoacizi care pot fi utilizate în variantele de regiuni Fc prevăzute pentru utilizare conform invenţiei, sunt prezentate în **Tabelul 1** de mai jos.

Tabelul 1. Secvenţe de aminoacizi ale unor exemple nelimitative de variante ale regiuni Fc

SEQ ID NO:	**Secvenţa de aminoacizi**
1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALKFHYTQKSLSLSPGK
3	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFH YTQKSLSLSPG
Aminoacizii de la poziţiile UE 252, 254, 256, 433 şi 434 sunt evidenţiate cu caractere aldine	

Un antagonist FcRn descris aici poate consta dintr-o variantă a regiunii Fc în care secvenţa de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc cuprinde secvenţa de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 1, 2 sau 3. Secvenţa de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc descrise aici poate cuprinde secvenţa de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 1. Secvenţa de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei

regiunii Fc descrise aici poate cuprinde secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 2. Secvența de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc descrise aici poate cuprinde secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 3.

În unele forme de aplicare, un antagonist FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care secvența de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc constă din secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 1, 2 sau 3. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc constă din secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 1. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc constă din secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 2. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a domeniilor Fc ale variantei regiunii Fc constă din secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO: 3.

Un antagonist FcRn pentru utilizare conform invenției constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer, în care secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este selectată din grupul constând din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3. În unele forme de aplicare, un antagonist FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer, în care secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 1. În unele forme de aplicare, un antagonist FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer, în care secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 2. În unele forme de aplicare, un antagonist FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer, în care secvența de aminoacizi a fiecăruia dintre domeniile Fc este SEQ ID NO: 3.

În unele forme de aplicare, varianta regiunii Fc are o afinitate de legare modificată (de exemplu, crescută sau scăzută) pentru un receptor Fc suplimentar. Varianta regiunii Fc poate avea o afinitate de legare modificată (de exemplu, crescută sau scăzută) pentru unul sau mai mulți dintre receptorii Fcγ, de exemplu, FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32a), FcγRI1B (CD32b), FcγRIIIA (CD16a) și FcγRIIIB (CD16b). Orice mijloc recunoscut în domeniu de modificare a afinității pentru un receptor Fc suplimentar poate fi folosit. În unele forme de aplicare, secvența de aminoacizi a variantei regiunii Fc este alterată.

Varianta regiunii Fc descrisă aici poate cuprinde un reziduu de aminoacid care nu apare în mod natural la una sau mai multe poziții selectate din grupul constând din 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333 și 334, astfel cum sunt numerotate în indicele UE conform celor stabilite în Kabat. Opțional, regiunea Fc poate cuprinde un reziduu de aminoacid care nu apare în mod natural în poziții suplimentare și/sau alternative cunoscute unui specialist în domeniu (a se vedea, de exemplu, brevetele US cu numerele 5624821; 6277375; 6737056; Brevetele PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 și WO 05/040217).

Varianta regiunii Fc descrisă aici poate conține cel puțin un reziduu de aminoacid care nu apare în mod natural selectat din grupul format din 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 2401, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R. 243W, 243L 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y și 332A, astfel cum sunt numerotate în indicele UE conform celor stabilite în Kabat. Opțional, regiunea Fc poate cuprinde reziduuri de aminoacizi suplimentare și/sau alternative care nu apar în mod natural, cunoscute unui specialist în domeniu (a se vedea, de exemplu, brevetele U.S. cu numerele 5624821; 6277375; 6737056; Brevetele PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 și WO 05/040217).

Alte variante Fc cunoscute care pot fi utilizate în antagoniștii FcRn prezentați aici le includ, fără a se limita la, pe cele prezentate în Ghetie et al., 1997, *Nat. Biotech.* 15:637-40; Duncan et al, 1988, *Nature* 332:563-564; Lund et al., 1991, *J. Immunol.,* 147:2657-2662; Lund et al, 1992, *Mol. Immunol.,* 29:53-59; Alegre et al, 1994, *Transplantation* 57:1537-1543; Hutchins et al., 1995, *Proc Natl. Acad Sci USA,* 92:11980-11984; Jefferis et al, 1995, *Immunol Lett.,* 44:111-117; Lund et al., 1995, *FASEB J.,* 9:115-119; Jefferis et al, 1996, *Immunol Lett.,* 54:101-104; Lund et al, 1996, *J. Immunol.,* 157:4963-4969; Armour et al., 1999, *Eur J Immunol* 29:2613-2624; Idusogie et al, 2000, *J. Immunol.,* 164:4178-4184; Reddy et al, 2000, *J. Immunol.,* 164:1925-1933; Xu et al., 2000, *Cell Immunol.,* 200:16-26; Idusogie et al, 2001, *J.*

Immunol., 166:2571-2575; Shields et al., 2001, *JBiol. Chem.,* 276:6591-6604; Jefferis et al, 2002, *Immunol Lett.,* 82:57-65; Presta et al., 2002, *Biochem Soc Trans.,* 30:487-490); Brevetele SUA cu numerele 5624821; 5885573; 5677425; 6165745; 6277375; 5869046; 6121022; 5624821; 5648260; 6528624; 6194551; 6737056; 6821505; 6277375; Numărul de brevet SUA 2004/0002587 și numerele de brevete PCT WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351.

Varianta regiunii Fc descrisă aici poate fi, de asemenea, un heterodimer, unde domeniile Fc constitutive sunt diferite unele de altele. Metodele de producere a heterodimerilor Fc sunt cunoscute în domeniu (a se vedea, de exemplu, US 8216805). Varianta regiunii Fc descrisă aici ar putea fi, de asemenea, o regiune Fc cu un singur lanț, în care domeniile Fc constitutive sunt legate între ele printr-un fragment de legătură. Metode de producere a regiunilor Fc cu o singură catenă sunt cunoscute în domeniu (a se vedea, de exemplu, US 2009/0252729A1 și US 2011/0081345A1).

Se consideră că anticorpii patogeni IgG observați în bolile autoimune sunt fie declanșatorii patogeni pentru aceste boli, fie contribuie la progresia bolii și mediază boala prin activarea inadecvată a receptorilor Fc celulari. Autoanticorpii agregați și/sau autoanticorpii complecși cu antigene proprii (complexe imune) se leagă de receptorii Fc activatori, cauzând numeroase boli autoimune (care apar în parte din cauza inflamației mediate imunologic împotriva țesuturilor proprii) (a se vedea, de exemplu, Clarkson et al., *New Engl J Med* 314(9), 1236-1239 (2013); US 2004/0010124A1; US 2004/0047862A1 și US 2004/0265321A1). Prin urmare, pentru a trata tulburările mediate de anticorpi (de exemplu, bolile autoimune), ar fi avantajos să se elimine autoanticorpii dăunători și să se blocheze interacțiunea complecșilor imuni ai acestor anticorpi cu receptorii Fc activatori (de exemplu, receptorii Fcγ, cum ar fi CD16a).

Astfel, în unele forme de aplicare, varianta regiunii Fc a antagonistului FcRn prezintă o legătură crescută la CD16a (de exemplu, CD16a uman). Acest lucru este deosebit de avantajos deoarece permite antagonistului FcRn să antagonizeze în mod suplimentar răspunsul inflamator indus de complexul imun al autoanticorpilor vizați pentru eliminare prin inhibarea FcRn. Se poate utiliza orice mijloc recunoscut în domeniu de creștere a afinității pentru CD16a (de exemplu, CD16a uman). În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn cuprinde o variantă a regiunii Fc care include un glican N-legat (de exemplu, la poziția UE 297). În acest caz, este posibilă creșterea afinității de legare a antagonistului FcRn pentru CD16a prin modificarea structurii glicanului. Modificările glicanului N-legat al regiunilor Fc sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, s-a demonstrat că glicanii N-legați afucozilați sau glicanii N având o structură GlcNAc bisectantă prezintă o afinitate crescută pentru CD16a. Prin urmare, în unele forme de aplicare, glicanul N-legat este afucozilat. Afucozilarea poate fi realizată utilizând orice mijloace recunoscute în domeniu. De exemplu, un antagonist FcRn poate fi exprimat în celulele cărora le lipsește fucozil-transferaza, astfel încât fucoza să nu fie adăugată la glicanul N-legat la poziția UE 297 a variantei regiunii Fc (a se vedea, de exemplu, US 8,067,232). În unele forme de aplicare, glicanul N-legat are o structură GlcNAc bisectantă. Structura GlcNAc bisecantă poate fi obținută prin orice mijloace recunoscute în domeniu. De exemplu, un antagonist FcRn poate fi exprimat în celulele care exprimă betal-4-N-acetilglucosaminiltransferaza III (GnTIII), astfel încât să se adauge GlcNAc bisectant la glicanul N-legat la poziția UE 297 a variantei regiunii Fc (a se vedea, de exemplu, US 8021856). În mod suplimentar sau alternativ, modificări ale structurii glicanului N-legat pot fi realizate și prin mijloace enzimatice *in vitro*.

În unele forme de aplicare, prezenta invenție oferă compoziții antagoniste FcRn în care o parte din moleculele antagoniste FcRn conținute în acestea includ structuri glicanice modificate. În unele forme de aplicare, compoziția antagonistă FcRn cuprinde o pluralitate de molecule antagoniste FcRn prezentate aici, în care cel puțin 50% (opțional, cel puțin 60, 70, 80, 90, 95 sau 99%) din molecule cuprind o regiune Fc sau un fragment de legare a FcRn al acesteia având un glican N-legat afucozilat. În unele forme de aplicare, compoziția antagonistă FcRn care cuprinde o pluralitate de molecule antagoniste FcRn prezentate în actuala invenție, în care cel puțin 50% (opțional, cel puțin 60, 70, 80, 90, 95 sau 99%) din molecule cuprind o regiune Fc sau un fragment de legare FcRn al acesteia care cuprinde un glican N-legat având un GlcNAc bisectant.

În unele forme de aplicare, varianta regiunii Fc nu cuprinde un glican N-legat. Acest lucru poate fi realizat folosind orice metodă recunoscută în domeniu. De exemplu, varianta Fc poate fi exprimată într-o celulă care este incapabilă de glicozilare N-legată. În mod suplimentar sau alternativ, secvența de aminoacizi a variantei Fc poate fi modificată pentru a preveni sau a inhiba glicozilarea N-legată (de exemplu, prin mutația secvenței NXT). În mod alternativ, varianta Fc poate fi sintetizată într-un sistem acelular (de exemplu, sintetizată chimic).

În unele forme de aplicare, moleculele antagoniste FcRn pot fi modificate, de exemplu, prin atașarea covalentă a unei molecule (de exemplu, o fracțiune de legare sau de imagistică) la antagonistul FcRn, astfel încât atașarea covalentă să nu împiedice antagonistul FcRn să se lege în mod specific la FcRn.

De exemplu, dar fără a se limita la acestea, antagonistul FcRn poate fi modificat prin glicozilare, acetilare, pegilare, fosforilare, amidare, derivatizare prin grupări de blocare protectoare cunoscute, scindare proteolitică, legare la un ligand celular sau la o altă proteină etc.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn cuprinde o variantă a regiunii Fc legată de un prelungitor al timpului de înjumătățire. Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, termenul „prelungitor al timpului de înjumătățire" se referă la orice moleculă care, atunci când este legată la un antagonist FcRn prezentat în aici, crește timpul de înjumătățire al unui antagonist FcRn. Orice prelungitor al timpului de înjumătățire poate fi legat (covalent sau necovalent) la antagonistul FcRn. În unele forme de aplicare, prelungitorul timpului de înjumătățire este polietilenglicolul sau albumina serică umană. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este legat de o moleculă de legare care se leagă în mod specific la un prelungitor al timpului de înjumătățire prezent la un subiect, cum ar fi o moleculă sau o celulă purtată de sânge, cum ar fi albumina serică (de exemplu, albumina serică umană), IgG, eritrocite etc.

Antagoniștii FcRn descriși în prezenta invenție au o capacitate de producție excelentă. De exemplu, aceștia pot fi exprimați la niveluri ridicate în celule de mamifere (de exemplu, la 6 g/l în celule CHO într-un bioreactor cu rezervor agitat de 10 l). În plus, după purificarea proteinei A, compoziția antagonistă FcRn purificată rezultată are un procent foarte ridicat de monomeri ai antagonistului FcRn și conține un nivel extrem de scăzut de agregate proteice antagoniste FcRn și produse de degradare. Prin urmare, în unele forme de aplicare, prezenta invenție oferă o compoziție antagonistă FcRn care cuprinde o pluralitate de molecule antagoniste FcRn, astfel cum sunt descrise aici, în care mai mult de 95% din moleculele antagoniste FcRn din compoziție sunt monomeri (de exemplu, mai mult de 95; 96; 97; 98; 99; 99,1; 99,2; 99,3; 99,4; 99,5; 99,6; 99,7; 99,8; 99,9%). În unele forme de aplicare, prezenta invenție oferă o compoziție antagonistă FcRn care cuprinde o pluralitate de molecule antagoniste FcRn descrise aici, în care mai puțin de 5% din moleculele antagoniste FcRn din compoziție sunt prezente în agregate (de exemplu, mai puțin de 5; 4; 3; 2; 1; 0,9; 0,8; 0,7; 0,6; 0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1%). În unele forme de aplicare, prezenta invenție oferă o compoziție antagonistă FcRn care cuprinde o pluralitate de molecule antagoniste FcRn descrise aici, în care compoziția este substanțial lipsită de produse de degradare ale moleculelor antagoniste FcRn.

Metodele de producere a antagoniștilor FcRn utili în prezenta invenție sunt prezentate, de exemplu, în US 10316073.

Compozițiile antagoniste FcRn pentru utilizare conform invenției sunt administrate în combinație cu un corticosteroid. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn și corticosteroidul pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În unele forme de aplicare, agentul terapeutic suplimentar este un agent antiinflamator. Orice agent antiinflamator poate fi utilizat în combinație cu antagoniștii FcRn descriși în prezenta invenție. Agenții antiinflamatori includ corticosteroizi, de exemplu prednison, prednisolon, metilprednisolon, cortizon, hidrocortizon, betametazonă, triamcinolon și dexametazonă. În unele forme de aplicare, agentul terapeutic suplimentar este rituximabul, daclizumabul, basiliximabul, muronornabul-CD3, infliximabul, adalimumabul, omalizumabul, efalizumabul, natalizumabul, tocilizumabul, eculizumabul, golimumabul, canakinumabul, ustekinumabul sau belimumabul. În unele forme de aplicare, agentul terapeutic suplimentar este un agent de epuizare a leucocitelor (de exemplu, agent de epuizare a celulelor B sau T). Orice agent de epuizare a leucocitelor poate fi utilizat în combinație cu compozițiile antagoniste FcRn prezentate aici. În unele forme de aplicare, agentul de epuizare a leucocitelor este un agent de epuizare a celulelor B. În unele forme de aplicare, agentul de epuizare a leucocitelor este un anticorp împotriva unui marker de suprafață celulară. Markerii de suprafață celulară adecvați includ, dar fără a se limita la acestea, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85 sau CD86. În anumite forme de aplicare exemplare, agentul de epuizare a celulelor B este un anticorp care se leagă de CD20 (de exemplu, rituxan). Antagonistul FcRn și agentul (agenții) terapeutic(i) suplimentar(i) poate (pot) fi administrat(ți) subiectului simultan sau secvențial, prin aceeași (aceleași) cale (căi) de administrare sau prin cale (căi) diferită(e).

Efgartigimodul

Efgartigimod (ARGX-113) este un Fc modificat derivat din imunoglobulina (Ig) gamma (IgG) 1 umană de alotip za care se leagă cu afinitate nanomolară de FcRn uman. Efgartigimodul cuprinde reziduurile IgG1 D220-K447 (schema de numerotare UE) și a fost proiectat utilizând tehnologia ABDEG™ pentru a-și crește afinitatea pentru FcRn atât la pH fiziologic, cât și la pH acid. Vaccaro C et al., *Nat Biotechnol.* 2005; 23(10):1283. A se vedea, de asemenea brevetul U.S. cu nr. 10316073. Afinitatea crescută pentru FcRn a efgartigimodului atât la pH acid, cât și la pH fiziologic duce la blocarea reciclării IgG mediată de FcRn.

Efgartigimodul are o greutate moleculară de aproximativ 54 kDa, care este de aproximativ o treime din greutatea moleculară a IgG de lungime completă (MW aproximativ 150 kDa). Astfel, 10 mg efgartigimod reprezintă aproximativ 185 nmol, astfel încât o doză de 10 mg efgartigimod/kg greutate corporală corespunde la aproximativ 185 nmol efgartigimod/kg greutate corporală și o doză de 25 mg efgartigimod/kg greutate corporală corespunde la aproximativ 462,5 nmol efgartigimod/kg greutate corporală. În schimb, o doză de 10 mg anticorp IgG cu lungime completă/kg greutate corporală corespunde la aproximativ 67 nmol/kg greutate corporală. În plus, o doză fixă de 1000 mg de efgartigimod corespunde unei doze fixe de aproximativ 18500 nmol de efgartigimod, în timp ce o doză fixă de 2000 mg de efgartigimod corespunde unei doze fixe de aproximativ 37000 nmol de efgartigimod.

Datorită afinității sale crescute pentru FcRn atât la pH acid, cât și la pH neutru, efgartigimodul blochează formarea complexului FcRn/IgG, ceea ce duce la degradarea IgG endogene, inclusiv a autoanticorpilor care cauzează boli autoimune mediate de IgG. Această blocare a FcRn de către efgartigimod duce la o reducere rapidă și profundă a nivelurilor de autoanticorpi, care stă la baza strategiei terapeutice pentru tratamentul indicațiilor autoimune în care se așteaptă ca autoanticorpii IgG să aibă un rol central în patologia bolii, de exemplu, condiții precum pemfigusul (PV și PF).

rHuPH20

Efgartigimodul este în curs de dezvoltare atât pentru calea de administrare intravenoasă (IV), cât și subcutanată (SC). Pentru administrarea SC, în unele forme de aplicare, efgartigimodul poate fi administrat singur. În mod alternativ, pentru administrarea SC, în unele forme de aplicare efgartigimodul poate fi administrat coformulat cu hialuronidază, de exemplu, în special, rHuPH20. Materialul coformulat va permite dozarea unor volume mai mari.

rHuPH20 este ingredientul activ al produsului comercial HYLENEX® recombinant (hialuronidază umană injectabilă) al Halozyme, denumit HYLENEX®, care a fost aprobat de FDA, în decembrie 2005, pentru utilizare comercială în SUA. HYLENEX® este un modificator al permeabilității tisulare indicat ca adjuvant în administrarea de fluide SC pentru obținerea hidratării, pentru a crește dispersia și absorbția altor medicamente injectate și în urografia SC, pentru îmbunătățirea resorbției agenților radioopaci.

rHuPH20 este o enzimă numită hialuronidază umană recombinantă produsă de celulele de ovar de hamster chinezesc (CHO) modificate genetic care conțin o plasmidă dezoxiribonucleică care codifică un fragment solubil de hialuronidază umană (proteina capului posterior 20 [P**H20**]).

HZ202 rHuPH20 DS este în prezent înregistrat în HYLENEX® și în alte produse medicamentoase biologice coformulate cu rHuPH20 DS. Astfel, în unele forme de aplicare, HZ202 rHuPH20 DS este utilizat în produsul coformulat efgartigimod / rHuPH20 pentru administrare SC (și anume, efgartigimod PH20 SC).

Volumele de injectare SC sunt de obicei limitate la 2,5 ml din cauza preocupărilor legate de durerea de injectare asociată cu volume mai mari. S-a demonstrat că rHuPH20 oferă o soluție la limitarea volumului asociată cu injecțiile SC rapide. rHuPH20 acționează local și tranzitoriu pentru a depolimeriza hialuronanul, o substanță gelatinoasă găsită în stratul subcutanat al pielii. Acest lucru duce la scăderea rezistenței la curgerea fluidului și poate crește dispersia și absorbția medicamentelor și fluidelor injectate, permițând injectarea unui volum mai mare cu umflături sau dureri limitate. S-a demonstrat că rHuPH20 permite absorbția rapidă a unui volum relativ mare (10 ml) atunci când este administrat SC. Shpilberg O et al., *Br J Cancer.* 2013; 109(6):1556-1561. S-a observat o umflătură foarte mică a zonei de injectare atunci când 10 ml de soluție de IgG au fost administrați SC folosind rHuPH20 la 2 000 U/ml, în timp ce s-a observat o umflătură mare a zonei de injectare atunci când 10 ml de soluție de IgG au fost injectați fără rHuPH20. Shpilberg O et al., *Br J Cancer.* 2013; 109(6):1556-1561.

rHuPH20 acționează tranzitoriu și nu este absorbit în mod sistematic. S-a demonstrat că nu exercită efecte locale pe termen lung. rHuPH20 are un timp de înjumătățire în piele mai mic de 30 de minute. Nivelurile de hialuronan din țesuturile subcutanate revin la normal în 24 până la 48 de ore datorită schimbării naturale rapide a hialuronanului.

rHuPH20 este aprobat pentru administrarea SC în coformulări cu alte ingrediente active (RITUXAN HYCELA® /MABTHERA® SC [rituximab] pentru limfomul non-Hodgkin (LNH) și leucemia limfocitară cronică (LLC) și HERCEPTIN HYLECTA / HERCEPTIN® SC [trastuzumab] în SUA și Europa cu o concentrație enzimatică de 2 000 U/ml și un volum injectabil care variază de la 5 la 13,4 ml.

Metode și utilizări terapeutice

Aici sunt prezentate metode de tratare a pemfigusului utilizând un antagonist FcRn. Conform invenției, antagoniștii FcRn sunt utilizați în tratamentul pemfigusului la un subiect. În unele forme de aplicare, pemfigusul este pemfigus vulgar (PV). În unele forme de aplicare, pemfigusul este pemfigus

foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul poate include atât PV, cât și PF. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este efgartigimodul. Un obiectiv și o caracteristică importantă a metodelor și utilizărilor terapeutice prezentate în această invenție este reducerea sau chiar eliminarea utilizării agenților potențial toxici, cum ar fi corticosteroizii (de exemplu, prednisonul) și rituxanul în tratamentul pemfigusului. Un alt obiectiv și o altă caracteristică importantă a metodelor și utilizărilor terapeutice din prezenta invenție este debutul rapid al controlului bolii. Un alt obiectiv și o altă caracteristică importantă a metodelor și utilizărilor terapeutice prezentate aici este obținerea unei remisiuni complete de lungă durată cu un tratament minim, de preferință fără utilizarea agenților potențial toxici, cum ar fi corticosteroizii (de exemplu, prednisonul) și rituxanul.

Un aspect al prezentei invenții este o metodă de tratare a pemfigusului, care cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de antagonist al receptorului Fc neonatal uman (FcRn), în care subiectul prezintă (a) pemfigus nou diagnosticat, (b) pemfigus recidivant sau (c) pemfigus refractar.

Un aspect al invenției cuprinde un antagonist FcRn pentru utilizare în tratamentul pemfigusului la un subiect care are nevoie de acesta, în care

(i) subiectul prezintă

(a) pemfigus nou diagnosticat,

(b) pemfigus recidivant sau

(c) pemfigus refractar,

(ii) antagonistul FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer și în care secvența de aminoacizi a fiecărui domeniu Fc este selectată din grupul format din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3 și

(iii) antagonistul FcRn este administrat în asociere cu un corticosteroid, iar doza de corticosteroid este $\leq 0,5$ mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

Pemfigusul recidivant se referă la apariția a cel puțin 3 leziuni noi de pemfigus într-o perioadă de 4 săptămâni, care nu se vindecă în decurs de o săptămână, sau la extinderea leziunilor stabilite.

Pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat de terapia actuală. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu corticosteroizi. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu rituximab. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu rituximab plus corticosteroizi. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu corticosteroizi maximi. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu rituximab maxim. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la pemfigusul care nu este controlat cu rituximab maxim plus corticosteroizi maximi. În unele forme de aplicare, pemfigusul refractar se referă la eșecul de a atinge controlul bolii (a se vedea mai jos) cu doze terapeutice complete de tratamente sistemice, de exemplu, 1,5 mg/kg/zi de prednison timp de 3 săptămâni.

În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus vulgar (PV), pemfigus foliaceu (PF) sau atât PV, cât și PF. În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus vulgar (PV). În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul cuprinde atât pemfigus vulgar (PV), cât și pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă în pemfigus vulgar (PV). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă în pemfigus foliaceu (PF). În unele forme de aplicare, pemfigusul constă atât din pemfigus vulgar (PV), cât și din pemfigus foliaceu (PF).

În unele forme de aplicare, pemfigusul poate fi caracterizat ca pemfigus ușor, ușor până la moderat, moderat, sever (extins) sau moderat până la sever, astfel cum este clasificat conform indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI). În unele forme de aplicare, pemfigusul poate fi caracterizat ca pemfigus ușor (de exemplu, un scor PDAI < 15). În alte forme de aplicare, pemfigusul poate fi caracterizat ca pemfigus moderat (de exemplu, un scor PDAI de la 15 la < 45). În alte forme de aplicare, subiectul care urmează să fie tratat prezintă pemfigus sever (de exemplu, un scor PDAI $\geq$ 45).

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână până la controlul bolii. Astfel cum este utilizat în prezenta invenție, „controlul bolii” se referă la absența leziunilor noi și la leziunile stabilite care încep să se vindece.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână până la remisiune completă. Astfel cum este utilizată în prezenta invenție, „remisiune completă” se referă la absența leziunilor noi și la vindecarea completă a leziunilor stabilite (cu excepția hiperpigmentării postinflamatorii sau a eritemului din leziunile care se însănătoșesc).

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este

administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat intravenos o dată pe săptămână la o doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 750 mg până la aproximativ 1750 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 750 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 1000 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 1250 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 1500 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de aproximativ 1750 mg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de 750 mg până la 1750 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de 750 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de 1000 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de 1250 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână, la o doză fixă de 1500 mg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză fixă de 1750 mg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de aproximativ 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat subcutanat o dată pe săptămână la o doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn este administrat într-o fază de inducție și o fază de consolidare. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau mai frecvent, de exemplu, de două ori pe săptămână sau la două zile. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat mai rar decât o dată pe săptămână, de exemplu, o dată la două săptămâni. În unele forme de aplicare, (i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână, iar corticosteroidul este administrat la o doză de < 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și (ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă și/sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit, de exemplu, la o dată în două săptămâni și/sau doza de corticosteroizi este redusă și/sau intervalul de dozare a corticosteroizilor este prelungit, până la o doză sau un interval de dozare de sfârșit de consolidare eficace pentru a preveni apariția de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, (i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână, iar corticosteroidul este administrat la o doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și (ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă și/sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit, de exemplu, la o dată în două săptămâni, până la o doză sau un interval de dozare de sfârșit de consolidare eficace pentru a preveni apariția de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, (i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână, iar corticosteroidul este administrat la o doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și (ii) în timpul fazei de consolidare, doza de corticosteroid

este redusă și/sau intervalul de dozare a corticosteroidului este prelungit până la o doză sau un interval de dozare de sfârșit de consolidare eficace pentru a preveni apariția de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, (i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână, iar corticosteroidul este administrat la o doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și (ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă și/sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit, de exemplu, la o dată în două săptămâni, iar doza de corticosteroizi este redusă și/sau intervalul de dozare a corticosteroidului este prelungit până la o doză sau un interval de dozare de sfârșit de consolidare eficace pentru a preveni apariția de noi leziuni.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de aproximativ 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de aproximativ 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de aproximativ 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 750 mg până la aproximativ 1750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1250 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1500 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1750 mg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg până la 3000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg până la 1750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1000 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1250 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1500 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1750 mg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 2000 mg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat într-o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză de aproximativ 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat în doză de 10 mg/kg până la 25 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat în doză de 10 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat în doză de 15 mg/kg. În unele forme de aplicare, în faza de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat în doză de 20 mg/kg. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat subcutanat în doză de 25 mg/kg.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagoniștilor FcRn este o dată pe săptămână sau mai rar. De exemplu, în diverse variante de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20 sau 21 de zile; sau o dată la 2, 3, 4, 5 sau 6 săptămâni. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 7 până la 8, 7 până la 9, 7 până la 10, 7 până la 11, 7 până la 12, 7 până la 13, 7 până la 14, 7 până la 15, 7 până la 16, 7 până la 17, 7 până la 18, 7 până la 19, 7 până la 20 sau 7 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 8 până la 9, 8 până la 10, 8 până la 11, 8 până la 12, 8 până la 13, 8 până la 14, 8 până la 15, 8 până la 16, 8 până la 17, 8 până la 18, 8 până la 19, 8 până la 20 sau 8 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 9 până la 10, 9 până la 11, 9 până la 12, 9 până la 13, 9 până la 14, 9 până la 15, 9 până la 16, 9 până la 17, 9 până la 18, 9 până la 19, 9 până la 20 sau 9 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 10 până la 11, 10 până la 12, 10 până la 13, 10 până la 14, 10 până la 15, 10 până la 16, 10 până la 17, 10 până la 18, 10 până la 19, 10 până la 20 sau 10 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 11 până la 12, 11 până la 13, 11 până la 14, 11 până la 15, 11 până la 16, 11 până la 17, 11 până la 18, 11 până la 19, 11 până la 20 sau 11 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 12 până la 13, 12 până la 14, 12 până la 15, 12 până la 16, 12 până la 17, 12 până la 18, 12 până la 19, 12 până la 20 sau 12 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 13 până la 14, 13 până la 15, 13 până la 16, 13 până la 17, 13 până la 18, 13 până la 19, 13 până la 20 sau 13 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 14 până la 15, 14 până la 16, 14 până la 17, 14 până la 18, 14 până la 19, 14 până la 20 sau 14 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 15 până la 16, 15 până la 17, 15 până la 18, 15 până la 19, 15 până la 20 sau 15 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 16 până la 17, 16 până la 18, 16 până la 19, 16 până la 20 sau 16 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 17 până la 18, 17 până la 19, 17 până la 20 sau 17 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 18 până la 19, 18 până la 20 sau 18 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 19 până la 20 de zile sau 19 până la 21 de zile.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de consolidare, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau la fiecare 2 săptămâni.

În unele forme de aplicare, antagonistul FcRn pentru utilizare în tratamentul pemfigusului cuprinde și o fază de întreținere, în care

(iii) în timpul fazei de întreținere, doza de sfârșit de consolidare sau intervalul de dozare pentru antagonistul FcRn și/sau prednison este continuat până la vindecarea completă a leziunilor.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată pe săptămână sau mai puțin frecvent. De exemplu, în diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 sau 21 de zile; sau o dată la 2, 3, 4, 5 sau 6 săptămâni. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 7 până la 8, 7 până la 9, 7 până la 10, 7 până la 11, 7 până la 12, 7 până la 13, 7 până la 14, 7 până la 15, 7 până la 16, 7 până la 17, 7 până la 18, 7 până la 19, 7 până la 20 sau 7 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 8 până la 9, 8 până la 10, 8 până la 11, 8 până la 12, 8 până la 13, 8 până la 14, 8 până la 15, 8 până la 16, 8 până la 17, 8 până la 18, 8 până la 19, 8 până la 20 sau 8 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 9 până la 10, 9 până la 11, 9 până la 12, 9 până la 13, 9 până la 14, 9 până la 15, 9 până la 16, 9 până la 17, 9 până la 18, 9 până la 19, 9 până la 20 sau 9 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 10 până la 11, 10 până la 12, 10 până la 13, 10 până la 14, 10 până la 15, 10 până la 16, 10 până la 17, 10 până la 18, 10 până la 19, 10 până la 20 sau 10 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 11 până la 12, 11 până la 13, 11 până la 14, 11 până la 15, 11 până la 16, 11 până la 17, 11 până la 18, 11 până la 19, 11 până la 20 sau 11 la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 12 până la 13, 12 până la 14, 12 până la 15, 12 până la 16, 12 până la 17, 12 până la 18, 12 până la 19, 12 până la 20 sau 12 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 13 până la 14, 13 până la 15, 13 până la 16, 13 până la 17, 13 până la 18, 13 până la 19, 13

până la 20 sau 13 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 14 până la 15, 14 până la 16, 14 până la 17, 14 până la 18, 14 până la 19, 14 până la 20 sau 14 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 15 până la 16, 15 până la 17, 15 până la 18, 15 până la 19, 15 până la 20 sau 15 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 16 până la 17, 16 până la 18, 16 până la 19, 16 până la 20 sau 16 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la fiecare 17 până la 18, 17 până la 19, 17 până la 20 sau 17 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 18 până la 19, 18 până la 20 sau 18 până la 21 de zile. În diverse forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la 19 până la 20 de zile sau la 19 până la 21 de zile.

În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este de o dată pe săptămână. În unele forme de aplicare, în timpul fazei de întreținere, intervalul de dozare a antagonistului FcRn este o dată la două săptămâni.

În unele forme de aplicare, pemfigusul intră în remisiune completă. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,4 mg prednison/kg/zi sau echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,2 mg prednison/kg/zi sau echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi de ≤ 5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi de ≤ 3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi de ≤ 2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi obținută la o doză de corticosteroizi de < 1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 0,4 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 20 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 15 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 5 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 3 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 2 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 5 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținută la o doză de corticosteroizi ≤ 3 mg prednison/zi sau un echivalent al

acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este obținutăla o doză de corticosteroizi ≤ 2 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia.

Remisiunea completă, așa cum este descrisă aici, poate fi obținută fără corticosteroizi.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 20 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 15 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 5 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 2 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,4 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 20 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 15 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 5 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 2 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia. Remisiunea completă așa cum este descrisă în prezenta invenție poate fi menținută cu o doză de corticosteroizi de ≤ 1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 0,4 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 0,3 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 0,2 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia. În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută cu o doză de corticosteroizi ≤ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

În unele forme de aplicare, remisiunea completă este menținută fără corticosteroid.

În unele forme de aplicare, subiectul este refractar la rituximab.

În unele forme de aplicare, subiectul prezintă intoleranță la corticosteroizi.

EXEMPLE

Invenția va fi înțeleasă în continuare cu referire la următoarele exemple experimentale nelimitative.

Exemplul 1 – Prezentare generală a unui studiu clinic de fază 2 cu efgartigimod în tratamentul pacienților cu pemfigus

Acest exemplu descrie (ARGX-113-1701) un studiu de faza 2, în regim deschis, necontrolat, cu plan adaptiv, pentru a evalua siguranța, PD, PK, eficacitatea și condițiile de utilizare (dozaj, frecvență de administrare la întreținere) a efgartigimodului (variantă de fragment Fc al IgG1 umană capabilă să blocheze receptorul Fc neonatal (FcRn) pentru tratamentul pemfigusului (vulgar sau foliaceu).

Astfel cum este descris mai detaliat mai jos, în studiu au fost înrolați treizeci și patru (34) de pacienți care sufereau de pemfigus vulgar sau foliaceu ușor până la moderat. În cohortele secvențiale, efgartigimodul a fost administrat intravenos la 10 mg/kg sau 25 mg/kg, cu diferite frecvențe de dozare, ca monoterapie sau ca adaos la doze mici de prednison oral.

Studiul a înrolat pacienți adulți de sex masculin sau de sex feminin cu diagnostic clinic de PV sau PF, care a fost confirmat prin imunofluorescență directă pozitivă și imunofluorescență indirectă pozitivă și/sau prin testul imunosorbant legat de enzimă (ELISA) cu severitate ușoară până la moderată a bolii (indicele de activitate a bolii pemfigus [PDAI] <45). Nivelurile serice ale autoanticorpilor direcționați împotriva antigenului Dsg 3 și/sau Dsg 1 au fost identificate în screening. Pacienții au fost pacienți nou diagnosticați sau pacienți cu recidivă în afara terapiei sau pacienți care au prezentat recidivă în ciuda

administrării de prednison oral în doză redusă treptat, cu sau fără un imunosupresor convențional. Tratamentul în timpul studiului a constat în monoterapie cu efgartigimod sau efgartigimod în asociere cu prednison oral sau un echivalent al acestuia.

Efgartigimod a demonstrat un profil de siguranță și tolerabilitate favorabil la pacienți cu pemfigus, în concordanță cu studiile anterioare cu efgartigimod. S-a demonstrat o asociere puternică între reducerea nivelului de IgG seric, reducerea nivelului de autoanticorpi și îmbunătățirea scorurilor indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI) și rezultatele clinice. Efgartigimod, fie în monoterapie, fie în combinație cu prednison, a demonstrat un debut rapid de acțiune și a dus la controlul bolii la 90% dintre pacienți, cu un timp median de 16 zile. Tratamentul prelungit optimizat cu efgartigimod cu doze mici de corticosteroizi la un interval de doze de 0,06 până la 0,48 mg/kg/zi a condus la o remisiune clinică completă în decurs de 2 până la 41 de săptămâni la 59% dintre pacienți.

Rezultatele studiului au indicat că efgartigimodul a fost sigur și a indus un debut rapid de acțiune asupra activității bolii și a rezultatelor clinice, susținând în general efgartigimodul ca terapie promițătoare pentru pemfigus.

Exemplul 2: Planul studiului

Pacienți cu PV și PF cu severitate ușoară până la moderată a bolii (PDAI <45 la momentul inițial) (Rosenbach, M, et al., J Invest Dermatol, 2009. 129(10): 2404-10) au fost înscriși în șaisprezece centre de studiu din Europa și Israel. Diagnosticul PV sau PF trebuia să fie confirmat prin imunofluorescență directă pozitivă și imunofluorescență indirectă pozitivă și/sau ELISA Dsg 1/3. Pacienții au fost fie nou diagnosticați, fie cu recidivă. Pacienții care au urmat un curs de tratament cu prednison oral (sau un echivalent al acestuia) și imunosupresoare în screening au fost incluși, dar tratamentul imunosupresor a trebuit să fie întrerupt înainte de momentul inițial. Pacienții cu antecedente de boală refractară la o terapie de linie a doua (de exemplu, IgIV, rituximab, schimb de plasmă/imunoadsorbție) au fost excluși. În plus, utilizarea unor terapii altele decât prednisonul oral și imunosupresoarele convenționale, care ar putea interfera cu evoluția clinică a bolii (de exemplu, bolus de prednisolon IV, dapsonă, sulfasalazină, tetracicline, nicotinamidă, plasmafereză/schimb de plasmă, imunoadsorbție și IgIV), în decurs de 2 luni înainte de vizita inițială, nu au fost permisă, nici utilizarea rituximabului și a altor medicamente biologice care vizează CD20 cu 6 luni înainte de vizita inițială. Pacienții cu nivel total de IgG <6 g/l în ser la screening au fost, de asemenea, excluși.

Un studiu în regim deschis, necontrolat, a fost efectuat folosind un plan adaptiv cu 4 cohorte secvențiale, în care efgartigimodul, administrat IV pe o perioadă de două ore, a fost testat la două doze diferite (10 și 25 mg/kg greutate corporală). Urmau să fie înrolați cel puțin 4 pacienți evaluabili în fiecare cohortă de la 1 la 3 și cel puțin 10 pacienți evaluabili în cohorta 4. **Figura 1** prezintă o schemă a planului acestui studiu. Nu a fost necesară nicio premedicație înainte de perfuzia cu efgartigimod. Au fost testate durate variabile ale fazei de inducție, definite prin perfuzii săptămânale, și durate variabile ale fazei de întreținere cu o frecvență variabilă a perfuziilor (bisăptămânală sau cvadrisăptămânală).

În general, studiul a inclus o perioadă de screening de 2 săptămâni, o perioadă de tratament de la 9 (cohorta 1) până la 34 săptămâni (cohorta 4), așa cum este specificat pentru fiecare cohortă și o perioadă de monitorizare fără tratament (8 săptămâni pentru cohorta 1 și 10 săptămâni pentru cohortele de la 2 la 4). Înainte de fiecare administrare, a fost verificat nivelul seric total de IgG de la vizita anterioară și nu a fost permis niciun tratament cu efgartigimod dacă IgG totală a fost < 1,2 g/l, până la recuperarea peste acest nivel. Un Comitet Independent de Monitorizare a Datelor (IDMC) a oferit recomandări cu privire la modificările regimului de tratament între cohorte, pe baza datelor de siguranță și eficacitate din cohortele anterioare. În fiecare cohortă au fost incluși minimum 4 pacienți evaluabili.

În timpul perioadei de tratament, pacienții eligibili trebuiau să primească efgartigimod prin perfuzii IV și o schemă de dozare după cum urmează. Pacienții din Cohorta 1 au avut o perioadă de tratament de 9 săptămâni, primind 4 perfuzii săptămânale de 10 mg/kg și două perfuzii de întreținere de 10 mg/kg, cu un interval de 2 și, respectiv, 4 săptămâni. Pacienții din Cohorta 2 au avut o perioadă de tratament de 11 săptămâni și au primit 4 perfuzii săptămânale de 10 mg/kg și 4 perfuzii de întreținere de 10 mg/kg bisăptămânale (adică, dozare la fiecare două săptămâni). Pacienții din Cohorta 3 au avut o perioadă de tratament de 15 săptămâni și au primit 4 perfuzii săptămânale de 10 mg/kg și 6 perfuzii de întreținere de 10 mg/kg bisăptămânale. Pacienții din cohorta 4 primesc perfuzii săptămânale de 25 mg/kg până la sfârșitul consolidării (EoC), cu cel puțin 5 perfuzii săptămânale, urmate de perfuzii bisăptămânale de întreținere de 25 mg/kg până la sfârșitul tratamentului în săptămâna 34. EoC este definit ca momentul în care nu s-au dezvoltat leziuni noi timp de cel puțin 2 săptămâni și majoritatea (aproximativ 80%) leziunilor stabilite s-au vindecat.

În cohortele 1-3, efgartigimodul a fost utilizat de la momentul inițial fie ca monoterapie (la pacienții nou diagnosticați și la pacienții care prezintă recidivă în afara terapiei), fie ca tratament

suplimentar la prednison (la pacienții nou diagnosticați cu o primă cură stabilă de prednison și la pacienții care prezintă recidivă la o doză de prednison redusă treptat). În aceste din urmă circumstanțe, pacienții nou diagnosticați au primit prednison 20 mg/zi, iar pacienții care prezintă recidivă au continuat să primească prednison în aceeași doză redusă treptat. În cohorta 4, tratamentul cu efgartigimod a fost inițiat sistematic în asociere cu prednison, adică 20 mg/zi la toți pacienții nou diagnosticați și la pacienții care prezintă recidivă în afara terapiei sau la doza redusă treptat la care a apărut recidiva. În cohorta 4, doza orală de prednison ar putea fi redusă treptat la sfârșitul consolidării (EoC). În schimb, prednisonul ar putea fi crescut la 40 mg/zi sau la doze reduse treptat mai mari, în funcție de raționamentul clinic, înainte de retragerea studiului în cazul progresiei bolii. Alte tratamente sistemice pentru pemfigus nu au fost permise în timpul studiului, în timp ce corticosteroizii topici, analgezicele și îngrijirea de susținere pentru terapia cu corticosteroizi (de exemplu, vitamina D, inhibitori ai pompei de protoni, diete specifice) au fost permise.

Pentru a analiza datele de siguranță și eficacitate au fost utilizate metode statistice descriptive. Rezumatele au fost furnizate pe cohortă și/sau doza de efgartigimod.

Așa cum s-a menționat mai sus, prednisonul oral a fost singurul tratament care a fost permis în studiu ca tratament utilizat concomitent și terapie de salvare. Acesta a constat în adăugarea a 20 mg/zi de prednison la tratamentul cu efgartigimod la pacienții nou diagnosticați și la pacienții fără terapie și o creștere a dozei anterioare de prednison la pacienții care prezintă recidivă. Pacienții aflați sub tratament de salvare au fost păstrați în studiu, cu excepția cazului în care progresia bolii i-a determinat pe pacienți să întrerupă studiul.

Exemplul 3. Evaluarea siguranței și a eficacității

Obiectivul principal a fost siguranța, evaluată pe parcursul studiului, inclusiv frecvența și severitatea evenimentelor adverse apărute în urma tratamentului (TEAE), a evenimentelor adverse grave (SAE), a semnelor vitale, a parametrilor ECG (electrocardiogramă), a anomaliilor la examenul fizic și a evaluări clinice de laborator de rutină (hematologie, biochimie, analize de urină). Ca parametru suplimentar de siguranță, nivelurile totale de IgG din ser au fost măsurate la fiecare vizită.

Obiectivele finale ale eficacității au inclus evaluarea indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI); timpul până la DC, definit ca fără leziuni noi, leziuni stabilite care încep să se vindece; timpul până la recidivă, definită ca apariția a 3 sau mai multe leziuni noi pe lună care nu se vindecă spontan în decurs de 1 săptămână sau ca extinderea leziunilor stabilite, evaluată din orice vizită după DC; timpul până la EoC, definit ca momentul în care nu s-au dezvoltat leziuni noi timp de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziuni s-au vindecat; timpul până la finalizarea CR, definită prin absența unor noi leziuni și leziunile stabilite complet vindecate (cu excepția hiperpigmentării post-inflamatorii sau a eritemului din leziuni în curs de însănătoșire); și timpul până la remisiunea clinică completă sub terapie minimă (CRmin), definită printr-o doză de prednison de 10 mg/zi sau mai puțin timp de cel puțin 8 săptămâni.

Alte obiective secundare au inclus evaluarea parametrilor farmacodinamici (IgG totală și subtipuri, autoanticorpi anti-Dsg 1 și 3) și a parametrilor farmacocinetici și imunogenitatea (incidența anticorpilor anti-medicament (ADA)). Măsurarea nivelurilor serice de autoanticorpi anti-Dsg 1 și anti-Dsg 3 a fost efectuată cu kituri de testare ELISA anti-Desmoglein 1 și, respectiv, 3 IgG (Euroimmun, Germania).

Exemplul 4. Populația studiului pemfigus și dispunerea pacienților

Cincizeci și trei (53) de pacienți au fost examinați pentru eligibilitate, 35 au fost eligibili pentru participare și 34 au fost înrolați în studiu (un pacient și-a retras consimțământul înainte de momentul inițial), ceea ce a constituit setul de analiză a siguranței **(Figura 2)**. Douăsprezece centre de studiu din 5 țări (Germania, Ungaria, Israel, Italia, Ucraina) au tratat cel puțin 1 pacient pentru studiu. Șase pacienți au fost repartizați în cohorta 1, 5 pacienți au fost repartizați în cohorta 2, 8 pacienți au fost repartizați în cohorta 3 și 15 pacienți au fost repartizați în cohorta 4.

Rezultatele acestui studiu includ cele din prima analiză intermediară (data limită de colectare a datelor este 7 noiembrie 2019, data raportului, 21 februarie 2020), cele din a doua analiză intermediară (ulterior) (data limită de colectare a datelor este 25 martie 2020, data raportului, 30 iulie 2020), cele din a treia analiză intermediară (ulterior) (data limită de colectare a datelor este 24 iunie 2020) și cele din analiza finală (data limită de colectare a datelor este 28 octombrie 2020). Cu excepția unor indicații contrare, datele prezentate în exemple provin din analiza finală.

Exemplul 5. Analize intermediare

Astfel cum s-a sintetizat în **Figura 3**, o analiză intermediară inițială a rezultatelor acestui studiu de fază 2 (data limită de colectare a datelor este 7 noiembrie 2019) indică următoarele:

(i) 23 de pacienți înrolați într-un studiu adaptiv care evaluează 10 mg/kg și 25 mg/kg de efgartigimod IV cu regimuri de dozare multiple au stabilit o corelație clară între reducerea IgG patogenă și îmbunătățirea scorului indicelui de activitate a bolii pemfigus;

(ii) 83% dintre pacienți au obținut controlul bolii, cu 78% în decurs de patru săptămâni;

(iii) Controlul rapid al bolii a fost asociat atât cu monoterapia, cât și cu combinația cu prednison în doză mică;

(iv) 70% (5/7) dintre pacienții cărora li s-au administrat doze optimizate de efgartigimod cu corticosteroizi utilizați concomitent au obținut remisiune clinică (CR); cinci CR au fost observate în decurs de 2-10 săptămâni; și 39% din toți pacienții tratați cu terapie combinată au obținut CR; și

(v) Potențial demonstrat de a reduce treptat pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi după obținerea CR.

A. Caracteristici demografice și inițiale

Datele demografice intermediare ale pacienților și caracteristicile inițiale în funcție de populația analizată sunt prezentate în Tabelul 2A.

Tabelul 2A. Date demografice și caracteristici inițiale – Set de analiză a siguranței – Date din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

Parametru	**Set de analiză a siguranței date blocate** (N=16) n (%)	**Set de analiză a siguranței date disponibile** (N=26) nr. (%)
Vârsta la screening (ani)		
nr.	16	26
medie (std)	52,8 (14,21)	49,7 (14,58)
mediană	51,0	49,0
interval (min, max)	29, 78	22, 78
Sex		
Masculin	4 (25,0)	9 (34,6)
Feminin	12 (75,0)	17 (65,4)
Pemfigus vulgar	15 (93,8)	21 (80,8)
Dominant la nivelul mucoasei	6 (40,0)	8 (38,1)
Mucocutanat	8 (53,3)	12 (57,1)
Cutanat	1 (6,7)	1 (4,8)
Pemfigus foliaceu	1 (6,3)	5 (19,2)
Severitatea inițială a PDAI		
Ușoară (PDAI <15)	5 (31,3)	9 (34,6)
Moderată (PDAI 15-44)	11 (68,8)	17 (65,4)
Nou diagnosticat	6 (37,5)	11 (42,3)
Recidivant	10 (62,5)	15 (57,7)
ARGX-113 monoterapie la momentul inițial	11 (68,8)	12 (46,2)
Pacientul a luat prednison la momentul inițial	5 (31,3)	14 (53,8)

Datele demografice ale pacientului și caracteristicile inițiale pentru a doua analiză intermediară sunt prezentate în **Tabelul 2B.** Până la data limită de 24 iunie 2020, au fost înrolați 26 de pacienți cu PV și 8 pacienți cu PF, dintre care 22 erau femei și 12 bărbați. Subtipurile PV au inclus dominant la nivelul mucoasei (nr.=9), mucocutanat (nr.=14) și cutanat (nr.=3). În studiu au intrat 12 pacienți cu PDAI inițial ușor (<15) și 22 cu PDAI inițial moderat (15-44). Numărul de pacienți nou diagnosticați a fost 14, iar numărul de pacienții care au prezentat recidivă a fost 20. 11 pacienți au început studiul cu efgartigimod în monoterapie, în timp ce 23 au început în asociere cu doze mici de prednison la momentul inițial.

Tabelul 2B. Date demografice și caracteristici inițiale – Seturi de analiză a siguranței și a eficacității – Date din analiza finală (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 24 iunie 2020)

Caracteristici inițiale	**Set de analiză a siguranței (N=34)**	**Set de analiză a eficacității (N=31)**
Vârsta (medie ± SD)	51,5 ± 15,3	52,4 ± 15,5
Sex (n (%))		

• Masculin	12 (35)	10 (32)
• Feminin	22 (65)	21 (68)
Pemfigus vulgar (nr. (%))	26 (77)	24 (77)
• Dominant la nivelul mucoasei	9 (35)	9 (38)
• Mucocutanat	14 (54)	12 (50)
• Cutanat	3 (11)	3 (12)
Pemfigus foliaceu (nr. (%))	8 (24)	7 (23)
Istoricul bolii (nr. (%))		
• Nou diagnosticat	14 (41)	12 (39)
• Recidivant	20 (59)	19 (61)
Severitatea inițială a PDAI (nr. (%))		
• Ușoară (PDAI <15)	12 (35)	12 (39)
• Moderată (PDAI 15-44)	22 (65)	19 (61)
Scorul PDAI inițial (mediu ± SD) (scor min, median, maxim)		
• Populația totală	20,9±11,5 (2,0; 20,4; 39,9)	20,1±11,8 (2,0; 19,0; 39,9)
Tratamentul început la momentul inițial (n (%))		
• Monoterapie cu efgartigimod	11 (32)	8 (26)
• Efgartigimod + CS	23 (68)	23 (74)

B. Expunere

Gradul de expunere (numărul de zile de expunere la medicamentul de studiu și numărul de injecții primite de fiecare pacient) sunt prezentate în funcție de doza de efgartigimod administrată și în ansamblu pentru setul de analiză a siguranței din **Tabelul 3**.

În cohortele de la 1 la 3, pacienți au primit o doză de 10 mg/kg, iar în cohorta 4, pacienți au primit o doză de 25 mg/kg.

Tabelul 3. Studiul ARGX-113-1701 Expunere – Set de analiză a siguranței – Date din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

	Cohorta 1 (10mg/kg) (N=6)	**Cohorta 2 (10mg/kg) (N=5)**	**Cohorta 3 (10mg/kg) (N=8)**	**Cohorta 4 (25mg/kg) (N=7)**
Expunerea totală la medicamentul de studiu per pacient (zile)				
nr.	6	5	8	7
medie (SD)	38,3 (28,63)	54,8 (32,75)	100,1 (18,69)	84,9 (61,43)
mediană	39,0	78,0	106,0	85,0
interval (min, max)	8, 66	16, 79	54, 110	8, 184
Expunerea totală la medicamentul de studiu per pacient (mg)				
nr.	6	5	8	7
medie (SD)	2939,33 (1616,196)	3979,20 (1196,764)	6489,38 (2274,694)	16213,16 (9216,324)
mediană	3025,00	3456,00	7132,50	13704,50
interval (min, max)	1056,0; 5000,0	2880,0; 5600,0	2500,0; 9030,0	3100,0; 28800,0
Numărul total de perfuzii primite per pacient				
nr.	6	5	8	7
medie (SD)	4,0 (1,55)	6,2 (2,49)	9,3 (1,75)	9,3 (5,22)
mediană	4,0	8,0	10,0	10,0
interval (min, max)	2, 6	3, 8	5, 10	2, 18

nr.=număr de pacienți; SD=abatere standard

C. Eficacitatea clinică

Analizele eficacității în acest studiu au fost obiective secundare. Toate analizele de eficiență au fost efectuate folosind setul de analize a eficacității. Evaluările eficacității au inclus o evaluare a extinderii bolii și evaluarea obiectivelor clinice consensuale.

D. Scorul de activitate PDAI

Modificarea față de valoarea inițială a scorului de activitate PDAI la sfârșitul fiecărei faze de tratament (inducție, întreținere, monitorizare fără tratament) pentru cohortele 1-3 este prezentată în **Tabelul**

4. Modificările față de valoarea inițială a activității PDAI la fiecare vizită pe cohortă sunt prezentate în **Figura 4**, ilustrând eficacitatea clinică evaluată prin activitatea indicelui de activitate a bolii pemfigus (PDAI) în toate cele 4 cohorte. Majoritatea pacienților au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI: În cohorta 1 s-a înregistrat o corelație în reducerea IgG cu reducerea anti-Dsg cu îmbunătățirea scorului PDAI, DC precoce (mono/combo) și administrarea suboptimală de efgartigimod în întreținere; în cohorta 2 s-a observat o întreținere îmbunătățită cu administrarea de efgartigimod la fiecare două săptămâni. În cohorta 3, toți pacienții au fost asociați în cele din urmă cu prednison, întreținerea a îmbunătățit și mai mult simptomele, iar EoC/CR a fost observată atunci când a fost asociată cu prednison oral. În cohorta 4, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI, s-a înregistrat o rată ridicată de EoC și CR atunci când prednisonul nu a fost redus treptat înainte de CR.

Figura 5 ilustrează eficacitatea clinică, așa cum a fost evaluată prin activitatea PDAI în cohortele 1-4 de pacienți cu severitate moderată. Majoritatea pacienților au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale scorului PDAI: cohorta 1 a cuprins trei pacienți cu severitate moderată (3 PV, 0 PF); cohorta 2 a cuprins doi pacienți cu formă moderată (2 PV, 0 PF); cohorta 3 a cuprins patru pacienți cu formă moderatiă(4 PV, 0 PF); iar cohorta 4 a cuprins cinci pacienți cu severitate moderată (1 PV, 4 PF). Populația de pacienți propusă pentru studiul de fază 3 a pemfigusului prezintă PV/PF moderat până la sever.

Figura 6 prezintă scorurile activității PDAI de-a lungul timpului în A) cohorta 1, B) cohorta 2, C) cohorta 3 și D) cohorta 4, așa cum s-a determinat în analiza finală a studiului.

Tabelul 4. Reducerea scorului de activitate PDAI: Modificare procentuală față de valoarea inițială în cohortele 1-3 – Set de analiză a eficacității – Date din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

		Cohorta 1 (10 mg/kg)	**Cohorta 2 (10 mg/kg)**	**Cohorta 3 (10 mg/kg)**
Sfârșitul fazei de inducție*1	N	3	3	7
	medie (std)	-53,77 (18.691)	88,20 (280.274)	-58,26 (65.130)
	mediană	-46,50	-54,40	-83,30
	interval (min, max)	-75,0; -39,8	-92,1; 411,1	-100,0; 80,0
	95% CI	-100,2; -7,3	-608,0; 784,4	-118,5; 2,04
Sfârșitul fazei de întreținere*2	N	3	3	7
	medie (std)	-23,83 (30.534)	-56,20 (43.139)	-15,49 (184.246)
	mediană	-25,50	-69,80	-91,70
	interval (min, max)	-53,5; 7,5	-90,9 -7,9	-100,0; 400,0
	95% CI	-99,7; 52,0	-163,4; 51,0	-185,9; 154,94
Sfârșitul monitorizării fără tratament*3	N	3	2	6
	medie (std)	9,90 (80.158)	-76,30 (8.910)	-33,05 (130.366)
	mediană	-16,80	-76,30	-89,15
	interval (min, max)	-53,5; 100,0	-82,6; -70,0	-100,0; 230,0
	95% CI	-189,2; 209,0	-156,3; 3,7	-169,9; 103,84

*1 Sfârșitul fazei de inducție cohortele de la 1 la 3 (vizita 5)
*2 Sfârșitul fazei de întreținere*2 (cohorta 1 - M2; cohorta 2 - M4; cohorta 3 - M6)
*3 Sfârșitul urmăririi fără tratament (cohorta 1 - FU2; cohortele 2 și 3 - FU3)
CI=interval de încredere

În perioada de inducție care cuprinde 4 perfuzii săptămânale (cohortele 1, 2 și 3), activitatea PDAI a fost redusă, variind de la modificarea mediană -46,5% (interval -39,8%, -75%) în cohorta 1 la modificarea mediană -83,3% (interval -100%, +80,0%) în cohorta 3 după 4 săptămâni. La sfârșitul perioadei de întreținere, activitatea PDAI în cohorta 1 (2 perfuzii cu un interval de 2 săptămâni, apoi de 4 săptămâni) a tins să fie mai mare decât la sfârșitul inducției (modificare mediană -25,5% la sfârșitul întreținerii și modificare mediană -46,5% la sfârșitul inducției). În cohorta 2 (4 perfuzii la fiecare două săptămâni), activitatea PDAI a fost redusă într-o măsură mai mare la sfârșitul întreținerii în comparație cu sfârșitul inducției (modificare mediană -69,8% la sfârșitul întreținerii în comparație cu modificarea mediană -54,4% la sfârșitul inducției). În cohorta 3 (6 perfuzii la fiecare două săptămâni), activitatea PDAI s-a redus și mai mult în comparație cu cohortele anterioare, cu o modificare mediană de -91,7% la sfârșitul întreținerii (în comparație cu modificarea mediană de la sfârșitul inducției -83,3%).

În timpul monitorizării fără tratament, activitatea PDAI în cohorta 1 a avut tendința de a reveni la valoarea sa inițială (modificare mediană -16,8%), în timp ce în cohortele 2 și 3 activitatea PDAI a rămas

stabilă la un nivel similar în comparație cu sfârșitul tratamentului de întreținere (modificare mediană -76,30% și, respectiv, -89,2%).

În cohorta 4, regimul de tratament constând într-o perioadă de tratament de inducție cu administrare săptămânală până la sfârșitul consolidării și o perioadă de tratament de întreținere cu administrare la fiecare două săptămâni până în săptămâna 34 a fost diferit față de cohortele 1-3. Prin urmare, nu se poate face o comparație directă a perioadelor cu cohortele 1-3. Evoluția în timp a activității PDAI în cohorta 4 este prezentată în **Figura 4D**, care arată o modificare mediană a activității PDAI de -73,7% (interval -51,5%, -80,3%) după 4 săptămâni.

E. Rezultate clinice

Rezultatele clinice includ evaluarea controlului bolii (DC), remisiunea clinică completă (CR) și recidiva.

E.1. Controlul bolii

În populația de analiză a eficacității (nr.=31), 28 de pacienți (90,3%) au atins DC în timpul studiului și 24 de pacienți (77,4%) au avut DC în perioada de inducție de 4 săptămâni **(Tabelul 5)**. DC a fost distribuit în mod egal între pacienții cu severitate ușoară și moderată, nou diagnosticați și care prezintă recidivă, sub monoterapie și cu administrarea concomitentă de prednison . Timpul median până la DC a fost de 15,0 zile (interval 8-30 de zile) pentru pacienții din cohortele 1 până la 3 și 29 de zile (interval 9-30 de zile) în cohorta 4. În schimb, 2 pacienți din cohorta 2 au prezentat o progresie a bolii, ceea ce a dus la întreruperea precoce în ambele cazuri.

Tabelul 5. Studiul ARGX-113-1701 - Incidența controlului bolii (în total și în timpul perioadei de inducție de 4 săptămâni) și timpul până la controlul bolii - Set de analiză a eficacității - Date din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

A

Subgrup	**Cohorta 1 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 2 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 3 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) nr. (%)**	**În total nr.(%)**
În total	4	5	7	7	23
DC obținut	4 (100,0)	3 (60,0)	7 (100,0)	5 (71,4)	19 (82,6)
Nr. DC	0	2 (40,0)	0	2 (28,6)	4 (17,4)
Severitatea bolii la momentul inițial					
Ușoară (PDAI <15)	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (42,9)	2 (28,6)	8 (34,8)
Moderată (PDAI 15-44)	3 (75,0)	1 (20,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	11 (47,8)
Istoricul bolii					
Pacienți cu recidivă	4 (100,0)	1 (20,0)	5 (71,4)	3 (42,9)	13 (56,5)
Pacienți nou diagnosticați	0	2 (40,0)	2 (28,6)	2 (28,6)	6 (26,1)
ARGX-113 monoterapie la momentul inițial	3 (75,0)	3 (60,0)	2 (28,6)	0	8 (34,8)
Pacientul a luat prednison la momentul inițial	1 (25,0)	0	5 (71,4)	5 (71,4)	11 (47,8)

B

	Cohorta 1 (10 mg/kg) nr. (%)	**Cohorta 2 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 3 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) nr. (%)**	**În total nr. (%)**
Controlul bolii timp de 4 săptămâni	4	5	7	7	23
Perioada de inducție	4 (100,0)	2 (40,0)	7 (100,0)	5 (71,4)	18 (78,3)
DC obținut	0	3 (60,0)	0	2 (28,6)	5 (21,7)
Nr. DC					

C

Statistici rezumative pentru variabila de timp Zile până la control (zile)	**Cohorta 1 la 3 (10 mg/kg)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg)**
Timpul median până la DC	15,0	22,5
Interval	(8-92)	(15-30)

nr.=număr de pacienți

E.2. Remisiune clinică completă (CR)

CR a fost evaluată în cohortele 3 și 4. În cohorta 3, CR s-a bazat pe un scor de activitate PDAI de 0, în cohorta 4, CR a fost evaluată de investigator. CR a fost observată în cohortele 3 și 4 în care tratamentul cu efgartigimod a fost prelungit (11 săptămâni în cohorta 3, până la 34 de săptămâni în cohorta 4) în comparație cu cohortele anterioare, iar prednisonul a fost asociat la toți pacienții. În aceste două cohorte, 7 pacienți au obținut CR: 5 pacienți (71,4%) în cohorta 3 și 7 pacienți (46,7%) în cohorta 4 (**Tabelul 6**). Este notabil faptul că 3 pacienți cu o severitate moderată a bolii din cohorta 3 au atins CR.

Timpul median până la CR a fost de 36 de zile în cohorta 3 (interval: 13-93 de zile). În cohorta 4, timpul până la CR pentru cei doi pacienți a fost de 44 și 72 de zile. Doza de prednison la momentul CR s-a dovedit a fi un factor care contribuie la obținerea CR. Într-adevăr, toți pacienții care au ajuns la CR au primit o doză zilnică de prednison variind între 0,06 și 0,48 mg/kg (cohorta mediană 3: 0,27 mg/kg/zi, cohorta mediană 4: 0,28 mg/kg/zi). Prin urmare, combinația de efgartigimod și o doză de prednison de până la 0,25-0,50 mg/kg pe zi poate fi suficientă pentru a obține CR.

Tabelul 6. Studiul ARGX-113-1701 – Incidența CR și a dozei echivalente de prednison utilizate concomitent la momentul CR – Cohortele 3 și 4 – Setul de analiză a eficacității – Datele din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

A

Subgrup	**Cohorta 3 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) nr. (%)**
În total	7	7
CR obținută	5 (71,4)	2 (28,6)
Fără remisiune clinică	2 (28,6)	5 (71,4)
Severitatea bolii la momentul inițial		
Ușoară (PDAI <15)	2 (28,6)	2 (28,6)
Moderată (PDAI 15-44)	3 (42,9)	0
Istoricul bolii		
Pacienți cu recidivă	3 (42,9)	1 (14,3)
Pacienți nou diagnosticați	2 (28,6)	1 (14,3)

B

Parametru	**Cohorta 3 (10 mg/kg) (N=7)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) (N=7)**
Doza echivalentă de prednison (mg/zi) cu o zi înainte de CR		
nr.	5	2
medie (std)	17,00 (6,71)	20,00 (0,00)
mediană	20,00	20,00
interval (min, max)	5,00; 20,00	20,00; 20,00
Doza echivalentă de prednison (mg/kg/zi) cu o zi înainte de CR		
N	5	2
medie (std)	0,26 (0,15)	0,34 (0,04)
mediană	0,27	0.340.31, 0.36
interval (min, max)	0,06, 0,48	

nr.=număr de pacienți

E.3. Recidivă

Recidiva este evaluată la pacienții care ating DC (N=19) și a fost raportată la 8 pacienți (42,1%; Tabelul 7). A apărut mai frecvent la scurt timp după DC (N=7) decât mai târziu după CR (N=1). Pentru pacienții din cohortele 1 până la 3, timpul median până la recidivă după DC a fost de 141 de zile (N=7; interval 10-169) și 1 pacient din cohorta 4 a avut o recidivă la 63 de zile după DC. În momentul recidivei,

3 pacienți au fost tratați fără utilizarea concomitentă a prednisonului , iar 5 pacienți au fost tratați cu prednison la doza medie de 0,14±0,06 mg/kg pe zi (mediană 0,17 mg/kg/zi; interval 0,07-0,20 mg/kg /zi).

Recidiva, care poate apărea imediat după atingerea DC, s-a manifestat, recidiva a fost, de fapt, observată numai în regimul de două săptămâni cu efgartigimod (N=4) sau în timpul monitorizării fără tratament cu efgartigimod (N=4), în timp ce niciun pacient căruia i s-a administrat săptămânal efgartigimod nu a avut o recidivă. Conform acestor constatări, se poate presupune că un regim de dozare săptămânală de efgartigimod este optim pentru prevenirea recidivei.

Tabelul 7. Studiul ARGX-113-1701 – Incidența recidivei și doza echivalentă de prednison utilizat concomitent la momentul recidivei – Set de analiză a eficacității – Date din analiza intermediară inițială (data limită de colectare a datelor din studiul de fază 2 este: 7 noiembrie 2019)

A

Subgrup	**Cohorta 1 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 2 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 3 (10 mg/kg) nr. (%)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) nr. (%)**	**În total nr. (%)**
În total	4	3	7	5	19
Pacient cu recidivă	2 (50,0)	2 (66,7)	3 (42,9)	1 (20,0)	8 (42,1)
Fără recidivă	2 (50,0)	1 (33,3)	4 (57,1)	4 (80,0)	11 (57,9)
Severitatea bolii la momentul inițial					
Ușoară (PDAI <15)	1 (25,0)	2 (66,7)	1 (14,3)	0	4 (21,1)
Moderată (PDAI 15-44)	1 (25,0)	0	2 (28,6)	1 (20,0)	4 (21,1)
Istoricul bolii					
Pacienți cu recidivă	2 (50,0)	0	3 (42,9)	1 (20,0)	6 (31,6)
Pacienți nou diagnosticați	0	2 (66,7)	0	0	2 (10,5)

B

Parametru	**Cohorta 1-3 (10 mg/kg) (N=14)**	**Cohorta 4 (25 mg/kg) (N=7)**
Doza echivalentă de prednison (mg/zi) cu o zi înainte de recidivă		
nr.	7	1
medie (std)	5,86 (6,96)	10,00 (NA)
mediană	5,00	10,00
interval (min, max)	0,00; 16,00	10,00; 10,00
Doza echivalentă de prednison (mg/kg/zi) cu o zi înainte de recidivă		
N	7	2
medie (std)	0,07 (0,08)	0,46 (0,13)
mediană	0,07	0,46
interval (min, max)	0,00; 0,18	0,36; 0,55

nr.=număr de pacienți

Concluzii privind eficacitatea pe baza rezultatelor clinice intermediare

În sinteză, efectele farmacodinamice (efectele asupra autoanticorpilor IgG, anti Dsg 1 și 3), efectele clinice asupra activității (PDAI) și rezultatele clinice ale bolii (controlul bolii, remisiunea clinică) indică un potențial efect benefic asupra tratamentul PV și PF, în combinație cu doze mici de prednison.

Regimul de doză terapeutică pentru a atinge efectul farmacodinamic optim și eficacitatea clinică a fost perfuziile săptămânale de 10 mg/kg efgartigimod (care se traduce în 1000 mg efgartigimod PH20 SC).

În concluzie, în acest studiu de fază 2, s-a observat că efgartigimodul reprezintă un potențial tratament eficient și sigur pentru PV și PF.

Exemplul 7 – Farmacodinamica la pacienții cu pemfigus din studiul de fază 2 al pemfigusului (ARGX-113-1701)

(a) IgG totală

Modificarea procentuală medie în raport cu valoarea inițială a nivelurilor totale de IgG față de zilele de studiu este prezentată în **Figura 7** și un rezumat al reducerilor nivelului total de IgG la sfârșitul

fazei de inducție, al fazei de întreținere și al fazei de monitorizare fără tratament este prezentat în **Tabelul 8.**

În perioada de inducție care cuprinde 4 perfuzii săptămânale în cohortele 1, 2 și 3, nivelurile totale de IgG au fost reduse variind de la modificarea medie de la valoarea inițială de -55,0% la -67,9%. La sfârșitul perioadei de întreținere, nivelurile totale de IgG din cohorta 1 (2 perfuzii cu un interval de 2 săptămâni, apoi un interval de 4 săptămâni) aproape au revenit la valoarea inițială cu o modificare medie față de valoarea inițială de -4,37%. În cohortele 2 (4 perfuzii la două săptămâni) și 3 (6 perfuzii la două săptămâni) nivelurile de IgG au rămas suprimate la modificări medii față de valoarea inițială de -50,67% și, respectiv, -49,21% la sfârșitul fazei de întreținere. Acest lucru a indicat o suprimare mai eficientă a nivelurilor totale de IgG după perfuzii la două săptămâni, în comparație cu intervalul de 2 și 4 săptămâni din cohorta 1.

La sfârșitul monitorizării fără tratament, nivelurile totale de IgG din cohorta 1 (8 săptămâni după ultima doză) au crescut la +23,30% față de valoarea inițială și aproape au revenit la valoarea inițială la -9,65% și -6,25% față de valoarea inițială în cohortele 2 și, respectiv, 3 (ambele la 10 săptămâni după ultima doză).

În cohorta 4, regimul de tratament constând într-o perioadă de tratament de inducție cu administrare săptămânală până la sfârșitul consolidării și o perioadă de tratament de întreținere cu administrare la fiecare două săptămâni până în săptămâna 34 a fost diferit față de cohortele 1-3. Prin urmare, nu se poate face o comparație directă a perioadelor cu cohortele 1-3. Durata reducerii totale de IgG în cohorta 4 este prezentată în **Figura 7A**, arătând o modificare medie de -69,85% după 4 săptămâni. Există o corelație aparentă între nivelurile totale de IgG prezentate în **Figura 7A** și scorul de activitate PDAI, prezentat în **Figurile 7B** și **7C**.

Reducerea IgG totale în PV în studiul de fază 2 este prezentată în **Figura 8**. Profilurile PD sunt prezentate pentru patru administrări săptămânale de efgartigimod la 25 mg/kg. **Figura 8A** ilustrează profilul PD în PV, iar **Figura 8B**, profilurile PD la voluntari sănătoși (HV) și în PV. Au fost observate profiluri PD similare între PV și HV, în conformitate cu așteptările bazate pe HV și modelare.

Figurile 9A și **9B** prezintă profiluri PD pentru patru administrări săptămânale de efgartigimod la 10 mg/kg. Figura 9A prezintă profilul PD în PV, iar Figura 9B prezintă profilurile PD în HV, PV, myasthenia gravis (MG) și ITP.

Figurile 10A și 10B descriu nivelurile serice ale IgG totale în A) cohorta 1-3, B) cohorta 4. Datele provin din rezultatele studiului de fază 2 (studiul 1701) cu efgartigimod la pacienții cu pemfigus, data limită de colectare a datelor este 24 iunie 2020

Figurile 11A-11H prezintă nivelurile serice ale subclaselor IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 în cohorta 1-3 (A - D) și în cohorta 4 (E - H). Datele provin din studiul de fază 2 (studiul 1701) cu efgartigimod la pacienții cu pemfigus, data limită de colectare a datelor este 24 iunie 2020.

Tabelul 8. Reducerea IgG totale: Modificare procentuală față de valoarea inițială în cohortele 1-3 – Set de analiză a eficacității.

		Cohorta 1 (10 mg/kg)	**Cohorta 2 (10 mg/kg)**	**Cohorta 3 (10 mg/kg)**
Sfârșitul fazei de inducție[a]	nr.	2	3	7
	medie (SD)	-55,00 (1,980)	-67,90 (5,205)	-63,44 (8,445)
	mediană	-55,00	-66,70	-60,70
	interval (min, max)	-56,4; -53,6	-73,6; -63,4	-74,4; -53,8
	95% CI	-72,8; -37,2	-80,8; -55,0	-71,3; -55,6
Sfârșitul fazei de întreținere[b]	nr.	3	3	7
	medie (SD)	-4,37 (8,372)	-50,67 (5,501)	-49,21 (10,006)
	mediană	-9,10	-52,90	-50,50
	interval (min, max)	-9,3; 5,3	-54,7; -44,4	-63,5; -36,8
	95% CI	-25,2; 16,4	-64,3; -37,0	-58,5; -40,0
Sfârșitul monitorizării fără tratament[c]	nr.	3	2	4
	medie (SD)	23,30 (22,761)	-9,65 (30,476)	-6,25 (22,809)
	mediană	29,10	-9,65	-7,45
	interval (min, max)	-1,8; 42,6	-31,2; 11,9	-30,0; 19,9
	95% CI	-33,2; 79,8	-283,5; 264,2	-42,5; 30,0

[a] Sfârșitul fazei de inducție pentru cohortele 1 până la 3 la vizita 5.

[b] Sfârșitul fazei de întreținere (cohorta 1 – M2; cohorta 2 – M4; cohorta 3 – M6)

[c] Sfârșitul monitorizării fără tratament (cohorta 1 – FU2; cohortele 2 și 3 – FU3)

nr.=număr de pacienți; CI=interval de încredere

În sinteză, pacienții cu pemfigus tratați cu efgartigimod au prezentat o reducere de aproximativ 40% a nivelului total de IgG seric după prima perfuzie, în comparație cu valoarea inițială. Efectul farmacodinamic (PD) median la 10 mg/kg după 4 perfuzii săptămânale în ziua 29 a fost o reducere de 62% a IgG totale, în timp ce pentru doza de 25 mg/kg a fost de 66%.

(b) Anticorpi anti-Dsg

Nivelurile medii pentru nivelurile anti-Dsg 3 și anti-Dsg 1 față de zilele de studiu sunt prezentate în **Figura 12A-D**. Nivelurile serice ale IgG specifice anti-Dsg 1- și -Dsg 3, autoanticorpii patogeni din pemfigus care sunt predominant din subclasa IgG4, au scăzut într-un mod similar cu IgG totale. S-a observat o eliminare rapidă a anticorpilor patogeni și s-a atins o reducere mediană de 61% față de valoarea inițială pentru anticorpii anti-Dsg l și o reducere de 49% pentru anticorpii anti-Dsg 3 la sfârșitul fazei de inducție la toți pacienții din setul de analiză a eficacității.

Pe parcursul studiului, s-a observat o asociere clară între reducerea nivelului de autoanticorpi anti-Dsg 11-3 patogeni și îmbunătățirea scorului PDAI. La sfârșitul a 4 săptămâni de dozare fixă, reducerea mediană a scorurilor activității PDAI a fost de 75% **(Figurile 6A-6E)**. Aceste observații au fost consecvente, indiferent de subtipurile de pemfigus sau de istoricul bolii, sugerând o potențială utilitate largă a efgartigimodului în pemfigus.

Datorită numărului și frecvenței variabile ale vizitelor de întreținere în cohortele 1 la 3, efectul median al PD a variat. Efectul median al PD în cohorta 1, la a doua vizită de întreținere, a fost o reducere de 9% a nivelului de IgG, în cohorta 2, la a patra vizită de întreținere, o reducere de 53%, iar în cohorta 3, la a șasea vizită de întreținere, o reducere de 51%. Pacienții din cohorta 4 care au atins EoC și au trecut la doza bisăptămânală de efgartigimod au avut o reducere susținută a nivelului de IgG la un nivel de aproximativ 50% atât timp cât s-au menținut perfuziile bisăptămânale.

În mod similar, suprimarea anticorpilor patogeni ar putea fi menținută, deși mai heterogenă pentru anticorpii anti-Dsg 3. Tratamentul prelungit cu efgartigimod în cohortele 3 și 4 a avut drept rezultat reducerea susținută a activității PDAI. 7 pacienți din cohorta 3 au finalizat studiul cu o reducere mediană a scorului activității PDAI de 78% (variind între o creștere de 230 și o reducere de 100) față de valoarea inițială, iar 4 pacienți din cohorta 4 au demonstrat o reducere mediană de 93% (interval 79, 100) de la momentul inițial la sfârșitul studiului.

La sfârșitul perioadei de monitorizare fără tratament (săptămâna 8 sau săptămâna 10 după ultima administrare a medicamentului), nivelurile de IgG au revenit la normal, variind între o reducere de 39% și o creștere cu 43% față de valoarea inițială. Pentru autoanticorpii anti-Dsg l, modificarea mediană față de valoarea inițială a fost o reducere de 80%, iar pentru anticorpii anti-Dsg 3, o reducere de 43%, demonstrând în general o suprimare de o durată mai lungă a anticorpilor patogeni, spre deosebire de nivelurile totale de IgG.

Exemplul 8: Monoterapia cu efgartigimod

Opt pacienți cărora li s-a administrat efgartigimod în monoterapie la momentul inițial au prezentat o reducere mediană de 61% a scorului activității PDAI (variind între o creștere de 411 și o reducere de 100) la sfârșitul a 4 săptămâni de doză fixă, în comparație cu o scădere mediană de 92% (variind între o creștere de 50 și o reducere de 100) la pacienții care au primit suplimentar prednison la momentul inițial. În timp ce prednisonul în doză mică utilizat concomitent pare să permită o reducere mai accentuată a scorului de activitate PDAI, efectul evident al monoterapiei cu efgartigimod a sugerat o contribuție majoră a efgartigimodului în monoterapie la eficacitatea clinică și o potențială sinergie a efgartigimodului și a corticosteroizilor în doze mici.

Exemplul 9 – Rezultate clinice finale

Debutul rapid al efectelor efgartigimodului a dus la un DC rapid la 28 din 31 de pacienți (90%), cu un timp median până la DC de 16 zile (interval 6, 92) **(Tabelul 9)**. DC a fost obținut în proporții comparabile în PV și PF, în boală ușoară și moderată, la pacienții nou diagnosticați și la pacienții care prezintă recidivă, precum și la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod în monoterapie sau efgartigimod cu prednison utilizat concomitent la momentul inițial. Terapia de întreținere prelungită a condus la 13 remisiuni clinice complete (5 pacienți în cohorta 3 și 8 pacienți în cohorta 4). Apariția recidivei a fost evaluată la pacienții care au atins DC (nr.=28) și a fost raportată la 10 pacienți (36%).

Tabelul 9. Incidența controlului bolii, a remisiunii clinice și a recidivelor în populația generală și pe subgrupuri din setul de analiză a eficienței.

	Controlul bolii	Remisiune clinică	Recidivă (de la DC)
În total, nr.(%)	31	22	28
da	28 (90)	13 (59)	10 (36)
nu	3 (10)	9 (41)	18 (64)
Timpul median până la (interval)	16 (6-92)	43 (13-287)	87 (10-211)
Pemfigus vulgar, nr./N (%)	22/24 (92)	9/15 (60)	8/22 (36)
Pemfigus foliaceu, nr./N (%)	6/7 (86)	4/7 (57)	2/6 (33)
Istoricul bolii, nr./N (%)			
Pacienți cu recidivă	18/19 (95)	7/13 (54)	7/18 (39)
Pacienți nou diagnosticați	10/12 (83)	6/9 (67)	3/10 (30)

Debutul rapid al acțiunii efgartigimodului și rata ridicată a EoC, care declanșează reducerea treptată a steroizilor, au condus în general la un consum scăzut de prednison. Doza mediană echivalentă de prednison la momentul inițial a fost de 0,26 mg/kg/zi (interval 0,06; 0,54) pentru pacienții din cohorta 1-3 și de 0,31 mg/kg/zi (interval 0,06-0,61) pentru pacienții din cohorta 4. La momentul EoC, evaluat numai în cohorta 4, doza mediană de prednison utilizat concomitent a fost de 0,28 mg/kg pe zi (interval 0,22-0,40 mg/kg/zi, nr.=11). Doza zilnică mediană de prednison la momentul la care pacienții cohortei 3 și 4 au obținut CR a fost de 0,27 mg/kg/zi (interval 0,06-0,48).

Exemplul 10 – Parametrii farmacocinetici

Parametrii farmacocinetici la pacienții tratați IV cu 10 mg/kg sau 25 mg/kg de efgartigimod au fost în concordanță cu datele PK la voluntarii sănătoși cu doze de 10 sau 25 mg/kg [Ulrichts, P., et al., *Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans.* J Clin Invest, 2018. **128**(10): p. 4372-4386] și cu datele PK din alte studii cu 10 mg/kg [Howard, J.F., Jr., et *al., Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis.* Neurology, 2019. **92**(23): p. e2661-e2673 și Newland, A.C., et al., *Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia.* Am J Hematol, 2020. **95**(2): p. 178-187]. Nu s-a observat nicio abatere clară de la proporționalitate. Acumularea neglijabilă de efgartigimod a fost evidentă după administrarea săptămânală sau bisăptămânală, după cum se arată prin C_{max} și C_{trough} constante. După prima perfuzie săptămânală de 10 sau 25 mg/kg, C_{max} medie observată la sfârșitul perfuziei a fost de 178 µg/ml și 586 µg/ml, iar C_{trough} mediană observată la sfârșitul intervalului de dozare a fost de 9,34 µg/ml și, respectiv, 26,0 ug/ml.

Exemplul 11 – Debutul acțiunii, profunzimea răspunsului și condițiile de utilizare pentru obținerea remisiunii clinice complete

Datele prezentate în acest exemplu provin din a doua analiză intermediară a Studiului ARGX-113-1701.

Eficacitatea clinică în pemfigus poate fi interpretată prin îmbunătățirea scorului PDAI, obținerea unor rezultate clinice definite, doza de prednison care este necesară pentru a obține sau menține îmbunătățirile clinice și prevenirea recidivei.

Îmbunătățirile rapide ale scorului de activitate PDAI și obținerea precoce a DC (adică, în decurs de 4 săptămâni) indică efectele cu debut rapid ale tratamentului cu efgartigimod. În timp ce, în general, 90% (28 din 31) dintre pacienții din cohortele de tratament au obținut DC și 77% (24 din 41) dintre pacienții din cohortele de tratament au obținut DC în decurs de 4 săptămâni, s-a remarcat, de asemenea, că pentru majoritatea pacienților (N =16) DC a fost obținut după numai 1 sau 2 administrări de medicamente, adică s-a observat înainte sau la vizita 3. Timpul median pentru obținerea DC a fost de 15 zile la pacienții tratați cu efgartigimod în monoterapie sau de 22 de zile la pacienții tratați cu efgartigimod în asociere cu prednison oral.

Un rezumat general al rezultatelor clinice observate în fiecare cohortă este prezentat în **Tabelul 10**. Rezultatele clinice care au fost evaluate în cohortele 1-3 au inclus DC și recidiva. Pacienții observați pentru prima dată din cohorta 3, au obținut, de asemenea, vindecarea completă a tuturor leziunilor. O vindecare completă a tuturor leziunilor a fost definită ca CR și corespunde unui scor de activitate PDAI de 0. Deoarece în cohortele 1-3, conform protocolului, CR nu a fost un rezultat clinic înregistrat de investigatori, aparițiile CR în cohorta 3 sunt raportate pe baza scorului de activitate PDAI înregistrat. Pentru cohorta 4, evaluarea EoC și CR au fost adăugate ca rezultate clinice.

Tabelul 10. Rezumat al rezultatelor clinice în cohortele 1-4

Rezultat	Cohorta 1 (N = 4)	Cohorta 2 (N = 5)	Cohorta 3 (N = 7)	Cohorta 4 (N = 15)[a]
DC	4 (100%)	3 (60%)	7 (100%)	14 (93%)
EoC	NA	NA	NA	11 (73%)
CR[b]	NA	NA	5 (71%)	7 (47%)

CR=remisiune clinică completă; DC=controlul bolii; EoC=sfârșitul consolidării; N=număr de pacienți; NA=nu se aplică.

[a] Nouă pacienți cu un tratament în curs la momentul analizei intermediare.

[b] CR calculat pentru cohorta 3, evaluat de investigator pentru cohorta 4.

Deoarece doza de prednison la momentul CR s-a dovedit a fi un factor care contribuie la obținerea CR, rata de obținere a CR a fost analizată la pacienții care au primit cel puțin bisăptămânal tratament cu efgartigimod în combinație cu doza orală intermediară de prednison (adică, între 0,25 și 0,50 mg/kg/zi). În total, 10 pacienți au fost tratați cu acest regim de doze, dintre care 70% (7 din 10 pacienți) au obținut CR; 3 pacienți din cohorta 3 și 4 pacienți din cohorta 4. De remarcat că 6 dintre cei 7 pacienți care au obținut CR la combinația de tratament de cel puțin două săptămâni de doză de efgartigimod și doză orală echivalentă de prednison între 0,25 și 0,50 mg/kg/zi au primit o doză stabilă de prednison neredusă treptat până la obținerea CR.

În cohorta 3, 3 pacienți tratați cu efgartigimod cel puțin bisăptămânal și prednison 0,25-0,50 mg/kg/zi au obținut CR. Ceilalți 4 pacienți au fost tratați fără prednison în timpul fazei de tratament cu efgartigimod (N=1), cu prednison 0,06-0,14 mg/kg/zi (N=2) sau prednisonul a fost redus treptat în timp ce pacientul era în tratament săptămânal cu efgartigimod (N=1; prednisonul a fost redus treptat de la 0,54 mg/kg/zi la 0,13 mg/kg/zi în 4 trepte în 30 de zile; îmbunătățirea activității PDAI).

În cohorta 4, cu o durată prelungită a tratamentului și utilizarea mai standardizată a prednisonului, 93% (14 din 15 pacienți) au obținut DC, 73% (11 din 15 pacienți) au obținut EoC și 47% (7 din 15) au obținut CR la momentul analizei intermediare. În afară de cei 4 pacienți care au obținut CR cu cel puțin două săptămâni de tratament combinat cu efgartigimod și 0,25-0,50 mg/kg/zi de prednison, 3 pacienți au obținut CR cu doze puțin mai mici de prednison, între 0,19 și 0,24 mg/kg/zi.

CR cu terapie minimă a fost definită ca absența leziunilor noi sau stabilite în timp ce pacientul a primit terapie minimă. Terapia minimă a fost definită ca prednison (sau un echivalent al acestuia) la o doză de 10 mg/zi sau mai puțin și/sau terapie adjuvantă minimă timp de cel puțin 2 luni). CR la terapia minimă a fost următorul parametru de rezultat al bolii după obținerea DC, EoC și CR la orice doză de prednison. Din acest motiv, dozele zilnice de prednison și durata au fost analizate pentru pacienții care au obținut CR. La momentul celei de-a doua analize intermediare, 3 pacienți au obținut CR cu terapie minimă (un pacient în cohorta 3 și doi pacienți în cohorta 4). În plus, alți pacienți au avut o CR susținută cu o doză de prednison mai mare de 10 mg/zi sau în mai puțin de 8 săptămâni, au atins EoC fără a obține CR și prednisonul a fost redus treptat la 10 mg/zi sau mai puțin sau au atins EoC cu o doza de prednison mai mare de 10 mg/zi. Un număr mic de pacienți au obținut doar DC, au avut o îmbunătățire clinică insuficientă sau au întrerupt studiul devreme.

Exemplul 12 - Discuție și rezumat al studiului clinic de fază 2

În timpul fazei de inducție cu efgartigimod, s-a observat o scădere bruscă a IgG serice totale, a subclaselor de IgG și a autoanticorpilor anti-Dsg 1/3, cu aproximativ 70% după un tratament săptămânal de 2-3 săptămâni. În schimb, rituximabul, anticorpul care epuizează celulele B, demonstrează o scădere lentă și progresivă a titrelor de autoanticorpi în câteva luni, ilustrând diferențele critice în modurile de acțiune dintre tratamente. Blocarea FcRn cu un antagonist FcRn, de exemplu efgartigimod, determină o degradare imediată a autoanticorpilor responsabili de detașarea keratinocitelor și de distrugerea keratinocitelor, în timp ce eliminarea celulelor B producătoare de autoanticorpi cu un agent de epuizare a celulelor B, de exemplu rituximab, nu are niciun impact imediat asupra autoanticorpilor circulanți care au un timp de înjumătățire tipic de aproximativ 3 săptămâni.

Utilitatea IgIV de a satura FcRn și de a elimina astfel anticorpii patogeni a fost raționalizată în mai multe studii. Grando, SA, et al., *Int Immunopharmacol,* 2020. 82: 106385; Amagai, M, et al., *J Am Acad Dermatol,* 2009. 60(4): 595-603. În plus, deoarece șoarecii cu deficit de FcRn sunt rezistenți la pemfigus experimental (Li, N, et al., *J Clin Invest,* 2005. 115(12): 3440-50) și expresia FcRn în keratinocite a fost documentată (Cauza, K, et al., *J Invest Dermatol,* 2005. 124(1): 132-9), este plauzibil ca protecția împotriva autoanticorpilor patogeni prin inhibarea FcRn să fie mediată nu numai prin inducerea degradării autoanticorpilor, ci și prin blocarea directă a FcRn în keratinocite. Astfel, în general, deoarece activitatea bolii este direct legată de prezența anticorpilor patogeni cu o multitudine de acțiuni patogene, strategiile care vizează tocmai epuizarea eficientă a anticorpilor patogeni pot avea un impact profund asupra răspunsului pacienților la terapie. În concordanță cu aceasta, în toate cohortele de studiu, DC a fost obținut

la fel de rapid ca în 1-4 săptămâni la marea majoritate a pacienților, cu sau fără terapie concomitentă cu prednison. DC a fost observat în mod similar la pacienții cu PV și PF, nou diagnosticați și cu recidivă și pemfigus ușor și moderat.

Natura adaptativă a studiului a condus la constatația clară că scăderea IgG serice a fost bine menținută în timpul fazei de întreținere bisăptămânală a efgartigimodului, în timp ce dozarea la patru săptămâni a fost insuficientă pentru a menține autoanticorpii patogeni suficient de suprimați și a condus la o recuperare a nivelurilor serice de IgG după 4 până la 8 săptămâni. În cohortele cu tratament prelungit cu efgartigimod (cohorta 3: 11 săptămâni; cohorta 4: 34 de săptămâni), CR poate fi atinsă în câteva săptămâni (mediană: 6 săptămâni, interval: 2 până la 41 de săptămâni), oferind date încurajatoare și de susținere pentru a testa rata CR și timpul până la CR într-o cohortă mai mare de pacienți cu pemfigus într-un studiu de fază 3.

În special, CR a apărut în mod optim atunci când a fost asociată cu doze de prednison variind de la 0,06 la 0,48 mg/kg/zi (mediană: 0,28 mg/kg/zi), indicând un efect aditiv al prednisonului la efgartigimod. Corticosteroizii sunt cunoscuți că reglează expresia genelor și suprimă în linii mari multe gene inflamatorii care acționează asupra mișcării leucocitelor, asupra funcției leucocitelor și asupra factorilor umorali, precum și asupra semnalizării citokinelor. Mai mult, dincolo de efectele sale imunosupresoare bine descrise, s-a observat că prednisonul reglează expresia genelor care codifică molecule de adeziune a keratinocitelor, cum ar fi E-caderina și desmogleinele. Nguyen, VT, et al., *J Biol Chem,* 2004. 279(3): 2135-46. În total, efectele aditive ale prednisonului la pacienții cu pemfigus cărora li se administrează efgartigimod ar putea fi diversificate.

În timp ce reducerile de autoanticorpi anti-Dsg 1 și anti-Dsg 3 au urmat, în general, cursul reducerilor nivelului total de IgG, s-a constatat că nivelurile de anticorpi anti-Dsg 3 se corelează mai puțin cu nivelurile serice de IgG la unii pacienți, fără a duce la creșteri ale PDAI. Acest lucru este în conformitate cu rapoartele anterioare care indică faptul că nivelurile circulante de anticorpi anti-Dsg 3 nu se corelează neapărat cu activitatea bolii. Colliou, N, et al., *Sci Transl Med,* 2013. 5(175): 175ra30. Întreruperea tratamentului a dus la o revenire progresivă la nivelurile normale de IgG în decurs de 4 până la 6 săptămâni, deși mulți pacienți au rămas în remisiune sau cu o boală de grad scăzut. În mod intrigant, la mai mulți pacienți, nivelurile de autoanticorpi au rămas suprimate în perioada de monitorizare fără tratament, în timp ce IgG totală a crescut conform așteptărilor.

În acest studiu clinic de fază 2, recidivele au apărut la 36% dintre pacienți; acestea au constat în principal în recidive precoce, adică, care au apărut înainte de CR, și au fost observate în intervale de administrare crescute de 2 sau mai multe săptămâni. Recidivele tardive, adică după CR, au apărut la o doză de două ori pe săptămână sau în timpul monitorizării fără tratament. În schimb, nu a apărut nicio recidivă atunci când pacienții au fost menținuți la doza săptămânală de efgartigimod, ceea ce sugerează că o administrare săptămânală de efgartigimod dincolo de atingerea CR poate favoriza prevenirea recidivelor.

Exemplul 13 – Motivația studiilor de fază 3 cu administrare subcutanată

Întrucât pemfigusul este o boală cronică, terapiile actuale necesită administrare cronică. În studiile de fază 3 descrise mai jos, efgartigimodul este administrat cu rHuPH20 pe cale subcutanată (SC) într-o doză fixă într-o nouă formulare foarte concentrată, care este mai convenabilă pentru pacienți.

Pentru a permite o administrare SC convenabilă cu efgartigimod în vederea obținerii expunerii vizate și a efectului PD, efgartigimodul este coformulat cu rHuPH20. Acest compus este utilizat în co-formulări cu anticorpi terapeutici aprobați pentru a facilita injecția SC cu volume mai mari de 2 ml. Utilizarea rHuPH20 în combinație cu alte proteine terapeutice crește în mod obișnuit rata de absorbție a acestor proteine, deși în diferite grade, rata crescută de absorbție a efgartigimod de către rHuPH20 este de așteptat să crească expunerea globală la efgartigimod după administrarea SC, permițând administrarea unei doze SC în un volum acceptabil și o durată de administrare care vizează o expunere care are ca rezultat un efect PD apropiat de cel maxim.

O doză de 1000 mg efgartigimod SC este comparabilă cu 10 mg/kg efgartigimod administrat ca perfuzie IV în ceea ce privește efectul asupra nivelurilor de IgG. Doza IV de 10 mg/kg: 1) a avut ca rezultat o eficacitate clinică tranzitorie într-un studiu de fază 2 la pacienții cu ITP și un efect clinic prelungit într-un studiu de fază 2 la pacienții cu miastenia gravis generalizată (gMG) după 4 perfuzii săptămânale; 2) s-a demonstrat că are ca rezultat un efect PD aproape de saturat. Nu se așteaptă ca dozele mai mari sau mai frecvente decât săptămânale să conducă la un efect PD îmbunătățit (adică, o scădere suplimentară a autoanticorpilor) și/sau la un efect clinic și poate fi asociată cu un raport risc/beneficiu mai puțin optim. Se așteaptă ca o dozare mai mică să conducă la un efect PD mai scăzut și, prin urmare, este probabil să aibă ca rezultat un răspuns clinic mai puțin consistent și/sau incomplet, ceea ce este nedorit având în vedere manifestările grave și cronice ale pemfigusului; și 3) au demonstrat un profil de siguranță favorabil în studiile de fază 2 la pacienții cu gMG și la pacienții cu ITP.

Exemplul 14 – Planul studiului clinic de fază 3 cu administrare subcutanată – ARGX-113-1904

ARGX-113-1904 este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru a investiga eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea efgartigimodului PH20 SC la pacienții adulți cu pemfigus (vulgar sau foliaceu). Studiului i se atribuie acronimul ADDRESS.

Efgartigimodul PH20 SC se administrează în ziua 1 și în ziua 8 la o doză de 2000 mg, urmată de administrări săptămânale de 1000 mg până la remisiune completă cu terapie minimă (CR cu terapie minimă). Pacienților li se va administra, de asemenea, placebo cu același regim.

Acest studiu intenționează să demonstreze că efgartigimodul PH20 SC cu o terapie suplimentară de doze mici de prednison oral este o modalitate posibilă de tratament pentru PV și PF, a cărui administrare va duce la remisiunea precoce a bolii la o doză minimă de prednison. Eficacitatea, siguranța, măsurarea rezultatului pacientului, tolerabilitatea, imunogenitatea, PK și PD ale efgartigimodului PH20 SC sunt evaluate la pacienții cu PV sau PF.

Plan general

Acesta este un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a investiga eficacitatea, siguranța, măsurile îndreptate spre rezultatul pacientului, tolerabilitatea, imunogenitatea, PK și PD ale efgartigimodului PH20 SC la pacienții adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani cu PV sau PF. Consultați **Figura 13** pentru o diagramă a planului studiului. Pacienții înscriși sunt fie cei care sunt nou diagnosticați, fie cei care se confruntă cu apariția erupției, după cum urmează:

- Moderat până la sever (scor de activitate PDAI ≥15) nou diagnosticat și netratat anterior.
- Moderat până la sever (scor de activitate PDAI ≥15) nou diagnosticat în timp ce primea un prim curs de prednison oral (sau un echivalent al acestuia). Conform raționamentului clinic, pacientul nu a prezentat nicio îmbunătățire semnificativă a semnelor PV sau PF cu cel puțin 2 săptămâni înainte de momentul inițial și este considerat apt să înceapă tratamentul cu prednison la 0,5 mg/kg zilnic (qd) la momentul inițial.
- Moderat până la sever (scor de activitate PDAI ≥15), care se confruntă cu erupție și terapie cu prednison ± un imunosupresor convențional (de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat de mofetil). Imunosupresoarele convenționale sunt întrerupte înainte de momentul inițial.
- Moderat până la sever (scor de activitate PDAI ≥15), care se confruntă cu erupții, în timp ce primesc o doză redusă treptat de prednison oral (sau un echivalent al acestuia), cu condiția ca prednisonul (sau un echivalent al acestuia) să fi fost administrat în doză stabilă ± un imunosupresor convențional (de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat de mofetil) și pacienții sunt apți să înceapă tratamentul cu prednison la 0,5 mg/kg qd la momentul inițial. Imunosupresoarele convenționale sunt întrerupte înainte de momentul inițial.

Studiul cuprinde o perioadă de screening de până la 3 săptămâni, o perioadă de tratament de până la 30 de săptămâni și o perioadă de monitorizare de 8 săptămâni pentru pacienții care nu se înscriu în studiul în regim deschis pentru extensie (OLE) ARGX-113- 1905 **(Exemplul 15)**.

După confirmarea eligibilității, pacienții sunt randomizați într-un raport de 2:1 pentru a primi efgartigimod PH20 SC sau placebo, după cum urmează:

- Efgartigimodul PH20 SC se administrează în ziua 1 și în ziua 8 la o doză de 2000 mg, urmată de administrări săptămânale de 1000 mg până la observarea CR cu terapie minimă. Efgartigimodul PH20 SC se administrează la vizitele la fața locului până la remisiunea completă (CR), cu cel puțin 6 vizite săptămânale la fața locului după momentul inițial. După obținerea CR, efgartigimod PH20 SC este administrat la vizite la fața locului sau la domiciliu de către o asistentă medicală până la obținerea CR cu terapie minimă.
- Placebo (vehicul cu 2000 U/ml de rHuPH20) SC este administrat folosind același regim.

CR este definită ca absența unor noi leziuni și vindecarea completă a leziunilor stabilite (cu excepția hiperpigmentării post-inflamatorii sau a eritemului din leziunile în curs de însănătoșire). CR cu terapie minimă este definită ca absența unor noi leziuni și vindecarea completă a leziunilor stabilite în timp ce pacientul primește terapie minimă cu prednison de ≤10 mg/zi timp de cel puțin 8 săptămâni. Randomizarea este stratificată în funcție de starea bolii (care se manifestă cu erupție și nou diagnosticată), severitatea bolii (scorul de activitate PDAI <30 și scorul de activitate PDAI ≥30) și greutatea corporală (≤77,5 kg și >77,5 kg) la momentul inițial. Pacienții cu PV sau PF severă (scor de activitate PDAI ≥45) vor cuprinde maximum 30% din populația totală a studiului.

Terapia concomitentă pentru pemfigus

Toți pacienții, indiferent de repartizarea tratamentului, primesc concomitent prednison oral (sau un echivalent al acestuia, cum ar fi prednisolonul) la o doză inițială de 0,5 mg/kg qd. Cu excepția

prednisonului oral (sau a unui echivalent al acestuia), nu sunt permise alte terapii sistemice (de exemplu, imunosupresoare, IgIV, dapsonă, imunoadsorbție, substanțe biologice anti-CD20) în timpul studiului.

Pacienții vizitează clinica săptămânal, până la CR și timp de cel puțin 6 săptămâni, pentru a primi efgartigimod PH20 SC și pentru a fi evaluați în ceea ce privește activitatea bolii și rezultatul bolii. După CR, efgartigimodul PH20 SC este administrat la vizite la fața locului sau la domiciliu de către o asistentă medicală până la CR cu terapie minimă. La orice vizită ulterioară inițială înainte de a se obține controlul bolii (DC), doza de prednison este ajustată prin creșterea dozei cu 1 sau 2 trepte, conform raționamentului clinic, în cazul progresiei bolii sau al modificării clinice insuficiente. Progresia bolii și modificarea clinică insuficientă sunt apreciate după cum urmează:

- Progresia bolii: creșterea cu cel puțin 5 a scorului de activitate PDAI în comparație cu scorul inițial, observată la orice vizită după momentul inițial înainte de DC.
- Modificarea clinică insuficientă: absența DC după 3 până la 4 săptămâni de la pacientul tratat cu doza inițială de prednison (sau un echivalent al acestuia) sau după 3 până la 4 săptămâni de la orice nouă doză crescută de prednison.

Regulile de escaladare a dozei de prednison bazate pe doza inițială sunt următoarele:

- Escaladarea treptată a dozei zilnice de prednison are loc în 1 sau 2 trepte în funcție de raționamentul clinic, cu o recomandare de 1 treaptă pentru progresie moderată și 2 trepte pentru progresie severă.
- Ajustarea prin creșterea dozei cu 1 treaptă în cazul modificării clinice insuficiente.
- Posibilă escaladare ulterioară de la treapta anterioară cu 1 sau 2 trepte (de exemplu, de la 0,75 mg/kg la 1 sau 1,25 mg/kg pe zi sau de la 1 mg/kg la 1,25 sau 1,5 mg/kg pe zi), conform raționamentului clinic și în temeiul aceleiași recomandări ca mai sus.
- Escaladarea maximă la 1,5 mg/kg qd în 3 săptămâni.

Dacă, după cel puțin 3 săptămâni de prednison oral la 1,5 mg/kg qd, DC nu este obținut, atunci pacientul este considerat un eșec al tratamentului.

Pentru pacienții care obțin DC cu o doză zilnică de prednison de 0,5 mg/kg, prednisonul este menținut la 0,5 mg/kg qd până la CR și 2 săptămâni după aceea. Pentru pacienții care obțin DC cu o doză escaladată de prednison (adică >0,5 mg/kg qd), acea doză de prednison este menținută până la 2 săptămâni după obținerea DC, apoi se efectuează reducerea treptată conform următoarei proceduri secvențiale: reduceri ale dozei cu 0,25 mg/kg qd la fiecare 2 săptămâni până la atingerea dozei inițiale (adică, 0,5 mg/kg pe zi). Apoi, doza inițială (0,5 mg/kg qd) este menținută până când se obține o CR susținut timp de 2 săptămâni, sau poate fi inițiată reducerea treptată a prednisonului în cazul sfârșitului consolidării (EoC, definit de momentul în care nu s-au dezvoltat noi leziuni de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziuni s-au vindecat) susținut timp de cel puțin 4 săptămâni. După aceea, se efectuează o altă reducere treptată, atât timp cât CR sau EoC sunt susținute. Fiecare nouă doză de prednison redusă treptat până la 20 mg/zi este menținută timp de 2 săptămâni. Apoi, doza de prednison este redusă treptat în continuare cu 2,5 mg/zi pe săptămână. Când se atinge 10 mg/zi, acest nivel de doză este menținut până când se obține CR cu terapie minimă. Prednisonul poate fi apoi redus treptat în continuare conform raționamentului clinic al investigatorului.

În caz de erupție în perioada dintre DC și CR cu terapie minimă, doza de prednison este crescută. O erupție este definită prin apariția a 3 sau mai multe leziuni noi într-o perioadă de 4 săptămâni care nu se vindecă spontan în decurs de 1 săptămână sau prin extinderea leziunilor stabilite la un pacient care a obținut DC. Dacă erupția apare după CR și efgartigimodul PH20 SC a fost administrat la domiciliu de către o asistentă medicală, pacientul va relua vizitele săptămânale la fața locului până când va obține din nou CR. Pacienții care nu sunt controlați de o doză care este cu 2 niveluri de doză mai mare decât doza la care se observă erupția dintre DC și CR cu terapie minimă și care este de cel puțin 0,3 mg/kg/zi sunt considerați eșecuri ale tratamentului. La vizitele în care se observă cel puțin 1 leziune nouă sau leziunile stabilite rămân extinse fără a fi definite ca o erupție, doza de prednison se menține sau poate fi crescută, conform raționamentului clinic. Dacă leziunea se vindecă, se efectuează reducerea treptată a dozei de prednison conform planului.

Pacienților cu eșec al tratamentului sau care prezintă erupții după ce au obținut CR cu terapie minimă, li se permite să se transfere în studiul OLE ARGX-113-1905 (Exemplul 13) mai devreme de săptămâna 30. Pacienții care nu intră în studiul ARGX-113-1905 vor finaliza o perioadă de monitorizare de 8 săptămâni fără tratament. Pacienții care se confruntă cu un SAE asociat cu prednison pot beneficia, de asemenea, de o transferare timpurie la OLE, conform raționamentului clinic.

Număr de participanți:

Un total de 150 de pacienți cu PV sau PF sunt randomizați după cum urmează:

- Un total de 126 de pacienți cu PV sunt randomizați într-un raport de 2:1 pentru a primi efgartigimod PH20 SC sau, respectiv, placebo

- Până la 24 de pacienți cu PF pot fi randomizați într-un raport de 2:1 pentru a primi efgartigimod PH20 SC sau, respectiv, placebo

Grupuri de intervenție și durata:

Durata totală maximă posibilă a studiului pentru fiecare pacient este de până la 41 de săptămâni:

- Perioada de screening: până la 3 săptămâni
- Perioada de tratament: 30 de săptămâni de la momentul inițial
- Perioada de urmărire: 8 săptămâni după ultima doză de efgartigimod PH20 SC pentru pacienții care nu se înrolează în studiul OLE

Studiul este un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a investiga eficacitatea, siguranța, tolerabilitatea, imunogenitatea, PK și PD ale efgartigimodului PH20 SC la pacienții adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever sau pemfigus foliaceu (PF). Acest studiu demonstrează că efgartigimodul PH20 SC cu o terapie suplimentară cu doze mici de prednison oral este o modalitate de tratament extrem de eficientă pentru PV și PF, a cărui administrare duce la remisiunea precoce a bolii la o doză minimă de prednison.

Reducerea treptată a prednisonului

La două săptămâni după ce s-a obținut DC după o doză de prednison escaladată peste 0,5 mg/kg qd, începe reducerea treptată a prednisonului. Reducerea treptată a prednisonului este o procedură care este aplicată de toți practicienii, pentru a minimiza efectele secundare ale corticosteroizilor, prevenind în același timp reactivarea bolii. În acest studiu:

- Intervalele de două săptămâni între reduceri treptate sunt definite cu o scădere de 25% de la 1,5 mg la 0,5 mg/kg pe zi (de exemplu, de la 1,5 la 1,25 mg/kg pe zi, apoi 1 mg/kg și 0,75 mg/kg pe zi). Doza de prednison la care se obține CR (care nu poate fi mai mică decât doza inițială de 0,5 mg/kg pe zi) se menține timp de 2 săptămâni după CR pentru observarea unei CR susținute, sau se poate iniția sau continua reducerea treptată a prednisonului în cazul unui EoC (definit prin momentul în care nu au apărut leziuni noi timp de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziuni s-au vindecat) susținut timp de cel puțin 4 săptămâni.
- Când se observă CR la prednison zilnic de cel puțin 0,5 mg/kg timp de 2 săptămâni sau când se observă EoC susținut, poate fi inițiată o reducere treptată. Fiecare nouă doză de prednison redusă treptat până la 20 mg/zi este menținută timp de 2 săptămâni. Apoi, doza de prednison este redusă treptat în continuare cu 2,5 mg/zi pe săptămână. Când se atinge 10 mg/zi, acest nivel de doză este menținut până când se obține CR cu terapie minimă.
- Când se obține CR cu terapie minimă, prednisonul poate fi redus treptat în continuare conform raționamentului clinic, cu recomandarea unei scăderi a prednisonului cu 2,5 mg/zi la fiecare 4 săptămâni.

Când apar leziuni tranzitorii, reducerea treptată a prednisonului este temporar întârziată sau prednisonul poate fi crescut conform raționamentului clinic. Escaladarea dozei se realizează atunci când are loc erupția. Luate împreună, studiul își propune să fie cât mai aproape posibil de practica clinică din lumea reală în ceea ce privește politica regimului de prednison, în timp ce permite studierea potențialului de economisire a prednisonului atunci când este asociat cu tratamentul cu efgartigimod PH20 SC.

Proporția de pacienți care obțin CR cu terapie minimă în decurs de 30 de săptămâni ca obiectiv principal și durata tratamentului de 30 de săptămâni:

Pe baza rezultatelor studiului de fază 2 ARGX-113-1701 la pacienții cu pemfigus, a fost selectată o durată a studiului de 30 de săptămâni pentru a include observarea obiectivului primar al CR cu terapie minimă la majoritatea pacienților care aparțin grupului activ. Intervalul de timp în care se anticipează că CR cu terapie minimă va fi obținut pentru majoritatea pacienților variază între 24 și 30 de săptămâni la pacienții aflați sub tratament activ și depinde de greutatea corporală a pacienților. Luând în considerare această variație între pacienți, toți pacienții care au obținut CR cu terapie minimă în cele 30 de săptămâni ale studiului sunt considerați ca fiind receptivi la tratament în obiectivul principal.

Regim personalizat de efgartigimod PH20 SC și trecere la OLE:

Studiul cuprinde o perioadă de screening de până la 3 săptămâni, o perioadă de tratament până la CR cu terapie minimă de 30 de săptămâni și o perioadă de monitorizare de 8 săptămâni pentru pacienții care nu se înrolează în studiul OLE ARGX-113-1905 (Exemplu 13). Se propune un regim personalizat de efgartigimod PH20 SC având în vedere efectul său rapid și variabilitatea activității bolii între pacienți. Pacienților li se administrează subcutanat efgartigimod PH20 SC cu regim concomitent de prednison cu doze mici, până când se obține CR cu terapie minimă. Apoi, administrarea efgartigimodului PH20 SC este întreruptă, în timp ce tratamentul concomitent cu prednison este continuat cu opțiunea de a continua reducerea treptată pentru a obține CR în afara terapiei.

Criterii de includere

Participanții sunt eligibili pentru a fi incluși în studiu numai dacă se aplică toate criteriile următoare:

- Capacitatea de a înțelege cerințele studiului, de a acorda consimțământul informat în scris (inclusiv consimțământul pentru utilizarea și divulgarea informațiilor de sănătate legate de cercetare), disponibilitatea și capacitatea de a se conforma procedurilor protocolului de studiu (inclusiv vizitele obligatorii).
- Pacientul este bărbat sau femeie și are vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani la momentul semnării formularului de consimțământ informat (ICF).
- Pacientul are un diagnostic clinic de PV (la nivelul mucoasei, cutanat, mucocutanat) sau PF care a fost confirmat prin histologie cutanată, imunofluorescență directă (IF) pozitivă și IF indirectă pozitivă și/sau ELISA.
- Pacientul îndeplinește unul dintre următoarele profiluri:

Boală nou diagnosticată cu un scor de activitate PDAI ≥15 la momentul inițial și netratată anterior

Boală nou diagnosticată cu un scor de activitate PDAI ≥15 în timp ce primește un prim curs de prednison oral (sau un echivalent al acestuia). Conform raționamentului clinic, pacientul nu a prezentat nicio îmbunătățire semnificativă a semnelor PV sau PF timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de momentul inițial și este considerat apt să înceapă tratamentul cu prednison la 0,5 mg/kg qd la momentul inițial.

Manifestarea erupției cu un scor de activitate PDAI ≥15, la maximum 4 ani de la diagnostic și oprirea terapiei cu prednison ± un imunosupresor convențional (de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat de mofetil). Imunosupresoarele convenționale sunt întrerupte înainte de momentul inițial.

Manifestarea erupției cu un scor de activitate PDAI ≥15, la maximum 4 ani de la diagnostic și primirea unei doze reduse treptat de prednison oral (sau un echivalent al acestuia), cu condiția ca prednisonul să fi fost administrat în doză stabilă ± un imunosupresor convențional (de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat de mofetil) timp de cel puțin 2 săptămâni și pacienții sunt apți să înceapă tratamentul cu prednison la 0,5 mg/kg qd la momentul inițial. Imunosupresoarele convenționale sunt întrerupte înainte de momentul inițial.

Criterii de excludere

Participanții sunt excluși din studiu dacă se aplică oricare dintre următoarele criterii:

- Pacientul are un diagnostic confirmat de pemfigus paraneoplazic, pemfigus indus de medicamente, pemfigus vegetant, pemfigus eritematos sau orice altă boală autoimună de vezicule non-PV/non-PF.
- Pacienți cu severitate ușoară a bolii, așa cum este definită de scorul de activitate PDAI <15 la momentul inițial.
- Pacienți care prezintă o îmbunătățire semnificativă a PV sau PF în perioada de la screening până la momentul inițial conform raționamentului clinic (de exemplu, pacientul a obținut DC sau o reducere substanțială a scorului de activitate PDAI în timpul perioadei de screening).
- Pacientului i s-au administrat terapii, altele decât prednison oral sau imunosupresoare convenționale (de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat de mofetil) cu 2 luni înainte de vizita inițială și care pot afecta activitatea clinică a bolii. De exemplu, medicamentele excluse sunt metilprednisolonul intravenos, dapsona, sulfasalazina, tetraciclinele, nicotinamida, plasmafereza/schimbul de plasmă, imunoadsorbția și IgIV.
- Utilizarea oricărui anticorp monoclonal (inclusiv rituximab sau alt produs biologic anti-CD20) cu 6 luni înainte de vizita inițială.
- Hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre componentele tratamentelor administrate.
- Pacientul are o contraindicație cunoscută la prednison oral.
- Pacientul are un istoric de boală refractară, definită prin eșecul de a răspunde la terapiile de primă și a doua linie.

Intervenție(i) administrată(e) în cadrul studiului cliinic

În **Tabelul 11** este prezentată o listă a intervențiilor efectuate în cadrul studiului clinic. Doze fixe de efgartigimod PH20 SC se administrează pe zonele corpului lipsite de orice leziune a pemfigusului cutanat, abdomenul fiind folosit ca zonă preferată. Dacă abdomenul este afectat de leziuni, pot fi alese zone opționale (coapse și brațe). Soluția injectabilă de tip placebo conține aceleași excipiente ca și soluția injectabilă de efgartigimod PH20 SC, dar fără efgartigimod. Fiolele mascate sunt furnizate pentru a păstra orbul studiului. În plus, pacienții primesc prednison oral (sau un echivalent al acestuia, cum ar fi prednisolonul) ca terapie concomitentă.

Tabelul 11. Intervenții efectuate în cadrul studiului clinic - ARGX-113-1904

Intervenție	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	Prednison (sau un echivalent al acestuia)
Tip	Biologic	Altele: placebo	Non-IMP
Formularea dozei	Efgartigimod 165 mg/ml + 2000 U/ml rHuPH20 soluție injectabilă SC care se administrează la o doză fixă de 1000 mg per injecție	Vehicul + rHuPH20 pentru administrare SC	Comprimate de prednison/prednisolon pentru administrare orală
Concentrația (concentrațiile) dozei unitare	165 mg/ml	Placebo	Prednison 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Prednisolon 5 mg
Nivel(uri) de dozare	2 × 1000 mg administrate în zone separate în ziua 1 și ziua 8, urmate de administrări săptămânale de 1000 mg până la CR cu terapie minimă	2 × administrări SC în zone separate în ziua 1 și ziua 8, urmate de administrări separate săptămânale până la CR cu terapie minimă	Consultați Terapia concomitentă pentru pemfigus
Calea de administrare	Injecție(ii) SC abdominală(e); zona preferată[a]	Injecție(ii) SC abdominală(e); zona preferată[a]	Administrare orală
Aprovizionare	Furnizat de sponsor la locul de desfășurare a studiului	Furnizat de sponsor la locul de desfășurare a studiului	Furnizat de sponsor la locul de desfășurare a studiului sau furnizat local
Ambalare și etichetare	IMP este furnizat în flacoane de sticlă. Fiecare flacon de sticlă este etichetat conform cerințelor țării	IMP este furnizat în flacoane de sticlă. Fiecare flacon de sticlă este etichetat conform cerințelor țării	Non-IMP este furnizat în ambalajul comercial sau ca preparat magistral la prescripție de către investigator

IMP=produs medicamentos experimental; SC=subcutanat

[a] IMP se administrează pe zonele corpului lipsite de orice leziune a pemfigusului cutanat, abdomenul fiind folosit ca zonă preferată. Dacă abdomenul este afectat de leziuni, pot fi alese zone opționale (coapse sau brațe).

Sfârșitul studiului (EoS)/Încetarea timpurie (ET)

Toți pacienții finalizează săptămâna 30/EoS/ET, care este sfârșitul studiului pentru pacienții care se înrolează în studiul OLE ARGX-113-1905.

Perioada de monitorizare fără tratament

Pacienții care ating săptămâna 30, întrerup tratamentul mai devreme sau pacienții cu eșec al tratamentului și care nu trec la studiul OLE, intră în perioada de monitorizare de 8 săptămâni fără tratament.

Evaluări de eficacitate

Eficacitatea efgartigimodului PH20 SC este evaluată la vizitele la fața locului de către investigator, evaluând următoarele: PDAI, DC, EoC, CR, CR cu terapie minimă, CR în afara terapiei și erupție. Investigatorul înregistrează doza zilnică de prednison de la ultima vizită și eșecurile tratamentului la vizitele la fața locului. Pentru vizitele la domiciliu, investigatorul sună pacientul cel puțin la fiecare 2 săptămâni până când se obține CR cu terapia minimă pentru a confirma că pacientul este încă în CR.

Activitatea clinică a pemfigusului este evaluată folosind PDAI.

Exemplul 15 – Studiu clinic cu extensie de fază 3 în regim deschis cu administrare subcutanată – ARGX-113-1905

ARGX-113-1905 este un studiu de monitorizare în regim deschis, cu extensie pe termen lung (OLE), care evaluează siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea efgartigimodului PH20 SC la pacienți adulți cu PV sau PF. Studiul ARGX-113-1905 oferă opțiuni extinse de tratament și reluare a tratamentului cu efgartigimod PH20 SC pentru pacienții care au fost randomizați la brațul de tratament cu efgartigimod PH20 SC în studiul ARGX-113-1904 (**Exemplul 14**) și oferă primele opțiuni de tratament și reluare a tratamentului cu efgartigimod PH20 SC pentru pacienții care au fost randomizați în brațul de tratament cu placebo în studiul ARGX-113-1904. Studiului i se atribuie acronimul ADDRESS+.

La trecerea în orb din studiul ARGX-113-1904 în studiul ARGX-113-1905, pacienții pot fi în diferite stadii clinice. Este posibil ca pacienții să fi obținut CR cu terapie minimă, este posibil ca pacienții să fi obținut CR fără a îndeplini criteriul terapiei minime, este posibil ca pacienții să fi obținut DC sau EoC

(momentul în care nu s-au dezvoltat leziuni noi timp de cel puțin 2 săptămâni și aproximativ 80% din leziuni s-au vindecat) fără să fi obținut CR, este posibil ca pacienții să se fi confruntat cu un eșec al tratamentului sau este posibil ca pacienții să se fi confruntat cu o criză după ce au obținut CR cu terapie minimă.

Studiul ARGX-113-1905 evaluează capacitatea de a reduce treptat (în continuare) terapia cu prednison și de a obține CR în afara terapiei, capacitatea de a obține CR și CR cu terapie minimă pentru pacienții care nu au obținut încă CR cu terapie minimă și capacitatea de a trata erupțiile; de asemenea, evaluează măsurile de rezultat pentru pacienți, precum și siguranța, PD, PK și imunogenitatea efgartigimodului PH20 SC pe durata studiului.

Plan general

Acesta este un studiu prospectiv, multicentric, OLE privind eficacitatea, siguranța, tolerabilitatea, imunogenitatea, PK și PD ale efgartigimodului PH20 SC la pacienți adulți cu PV sau PF, care au participat la studiul antecedent ARGX-113-1904. A se vedea **Figura 14** care prezintă o diagramă a planului de studiu.

Pacienților aflați la vizita EoS sau la vizita de terminare timpurie din studiul ARGX-113-1904 li se oferă opțiunea de a se înrola în studiul ARGX-113-1905 după confirmarea eligibilității, păstrând în același timp orbirea studiului ARGX-113-1904. Pentru fiecare pacient, data vizitei inițiale în studiul ARGX-113-1905 este aceeași cu data vizitei EoS în studiul ARGX-113-1904.

Terapia concomitentă pentru pemfigus

La momentul inițial, pacienții sunt tratați în funcție de starea lor clinică la EoS al studiului ARGX-113-1904, după cum urmează:

- Pacienții cu CR cu terapie minimă sau în afara terapiei sunt observați la fiecare 4 săptămâni prin vizite la fața locului fără tratament cu efgartigimod PH20 SC. La pacienții care au obținut CR cu terapie minimă (prednison oral ≤10 mg pe zi timp de 8 săptămâni), reducerea treătată a prednisonului poate fi continuată la decizia investigatorului până când pacienții obțin CR fără terapie.
- Pacienții care au obținut CR, dar nu și CR cu terapie minimă, primesc administrări săptămânale de efgartigimod PH20 SC de 1000 mg, continuând în același timp terapia complementară cu prednison oral până la obținerea CR cu terapie minimă. Reducerea treptată a prednisonului poate fi continuată la decizia investigatorului până când pacienții obțin CR fără tratament. Pacienții sunt tratați prin vizite la fața locului sau prin vizite la domiciliu cu o vizită la fața locului o dată la 4 săptămâni.
- Pacienții care au obținut DC, dar nu și CR primesc administrari săptămânale la fața locului de 1000 mg efgartigimod PH20 SC cu o terapie complementară de prednison oral până la obținerea CR și apoi continuă să primească administrări săptămânale de efgartigimod PH20 SC de 1000 mg până la CR cu terapie minimă acestea se efectuează fie la fața locului, fie prin vizite la domiciliu cu o vizită la fața locului o dată la 4 săptămâni.
- Pacienți aflați în anumite condiții de eșec al tratamentului, așa cum au fost definite în studiul ARGX-113-1904 (adică, absența DC cu prednison oral 1,5 mg/kg/zi timp de cel puțin 3 săptămâni sau erupție între DC și obținerea CR cu terapie minimă care nu este controlată de o doză care este cu 2 niveluri de doză mai mare decât doza la care se observă erupția și care este de cel puțin 0,3 mg/kg/zi), sau pacienții cu erupție după ce au obținut CR cu terapie minimă, se pot transfera prematur în studiul ARGX-113-1905 și sunt tratați cu efgartigimod PH20 SC în doză de 2000 mg în ziua 1 și ziua 8, urmate de administrări săptămânale de 1000 mg cu o terapie complementară de prednison oral până la CR cu terapie minimă. În absența DC, pacienții primesc prednison în doza inițială de 0,5 mg/kg/zi. În caz de erupție, pacienții primesc ca doză inițială ultima doză de la ARGX-113-1904, cu recomandarea de cel puțin 0,3 mg/kg/zi când erupția este de severitate ușoară (scor de activitate PDAI <15) și de 0,5 mg/kg/zi când erupția este moderată până la severă (scor de activitate PDAI ≥15). Dozarea efgartigimodului PH20 SC se face în timpul vizitelor la fața locului sau la domiciliu.
- Pacienții care au dezvoltat un SAE legat de prednison se pot transfera prematur în studiul ARGX-113-1905 și pot fi tratați cu efgartigimod PH20 SC prin vizite la fața locului sau la domiciliu, conform stărilor clinice descrise mai sus. Se consideră că prednisonul utilizat concomitent se potrivește stărilor clinice descrise mai sus în măsura în care este compatibil cu natura și severitatea SAE, în caz contrar fiind luată în considerare o doză mai mică până la absența prednisonului utilizat concomitent.

La orice vizită după momentul inițial înainte de obținerea DC, doza de prednison este ajustată prin creșterea dozei cu 1 sau 2 trepte, conform raționamemtului clinic, în cazul progresiei bolii sau al modificării clinice insuficiente. Progresia bolii și schimbarea clinică insuficientă sunt definite după cum urmează:

- Progresia bolii: creșterea cu cel puțin 5 a scorului de activitate PDAI în comparație cu scorul inițial, observat la orice vizită după momentul inițial înainte de DC
- Schimbare clinică insuficientă: absența DC după 3 până la 4 săptămâni de tratament al pacientului la doza inițială de prednison sau după 3 până la 4 săptămâni de la orice nouă doză crescută de prednison

Regulile de escaladare a dozei de prednison bazate pe doza inițială sunt următoarele:

- Escaladarea treptată a dozei zilnice de prednison are loc în 1 sau 2 trepte conform raționamentului clinic, cu o recomandare de 1 treaptă pentru progresie moderată și 2 trepte pentru progresie severă.
- Ajustare prin creșterea dozei cu 1 treaptă în cazul modificării clinice insuficiente
- Posibilă escaladare ulterioară de la treapta precedentă cu 1 sau 2 trepte (de exemplu, de la 0,75 mg/kg la 1 sau 1,25 mg/kg qd sau de la 1 mg/kg la 1,25 sau 1,5 mg/kg qd), conform raționamentului clinic și în temeiul aceleiași recomandări ca mai sus
- Escaladarea maximă la 1,5 mg/kg qd timp de 3 săptămâni

Dacă DC nu este obținut după cel puțin 3 săptămâni de la administrarea de prednison oral în doză de 1,5 mg/kg qd, atunci pacientul este considerat un eșec al tratamentului și este exclus din studiu.

Pentru pacienții care obțin DC cu doza inițială zilnică la momentul inițial, doza de prednison se menține la acea doză inițială o dată pe zi până la CR și în următoarele 2 săptămâni. Pentru pacienții care obțin DC cu o doză escaladată de prednison, acea doză este menținută până la 2 săptămâni după obținerea DC și apoi este redusă treptat în scăderi de 25% la fiecare 2 săptămâni până la atingerea dozei inițiale. Această doză inițială este menținută până când se obține o CR susținută timp de 2 săptămâni sau în cazul sfârșitului consolidării (EoC) timp de 4 săptămâni. Apoi se efectuează o reducere treptată ulterioară, atât timp cât CR sau EoC sunt susținute. Fiecare nouă doză de prednison redusă treptat până la 20 mg/zi este menținută timp de 2 săptămâni. Apoi, doza de prednison este redusă treptat în continuare cu 2,5 mg/zi pe săptămână. Când se atinge 10 mg/zi, acest nivel de doză este menținut până când se obține CR cu terapie minimă. Doza de prednison poate fi apoi redusă treptat în continuare pentru a obține CR în afara terapiei conform raționamentului clinic al investigatorului.

Număr de participanți:

- Toți participanții care au fost randomizați în ARGX-113-1904 (și anume, până la 150 de pacienți cu pemfigus vulgar (PV) sau pemfigus foliaceu (PF)) sunt eligibili pentru transferul la studiul ARGX-113-1905

Grupuri de intervenție și durată:

Până la 60 de săptămâni pentru pacienții cărora li se administrează efgartigimod PH20 SC până la săptămâna 52 și cu o perioadă de monitorizare de 8 săptămâni după ultima administrare de efgartigimod PH20 SC.

La vizitele când se observă cel puțin 1 leziune nouă sau leziunile stabilite rămân extinse fără a fi definite ca o erupție (adică, apariția a 3 sau mai multe leziuni noi într-o perioadă de 4 săptămâni care nu se vindecă spontan în decurs de 1 săptămână sau extinderea leziunilor stabilite la un pacient care a obținut DC), doza de prednison se menține sau poate fi crescută, conform raționamentului clinic. Dacă leziunea se vindecă, se efectuează reducerea treptată a dozei de prednison conform planului.

În caz de erupție în perioada dintre DC și CR cu terapie minimă, doza de prednison este crescută pentru a obține din nou DC. Dacă erupția apare după CR și IMP a fost administrat la domiciliu de către o asistentă medicală, pacientul va relua vizitele săptămânale la fața locului până când va obține din nou CR. Pacienții care nu sunt controlați de o doză care este cu 2 niveluri de doză mai mare decât doza la care se observă erupția și care este de cel puțin 0,3 mg/kg/zi, sunt gestionați conform raționamentului clinic, adică fie că primesc o doză crescută de prednison în continuare, fie că sunt excluși din studiu. Excluderea pacienților cu o erupție înainte de CR cu terapie minimă este definită ca eșec al tratamentului.

În caz de erupție după ce s-a obținut CR cu terapie minimă (adică, în timp ce nu sunt tratați cu efgartigimod), pacienții sunt imediat tratați/retratați cu un nou ciclu de efgartigimod PH20 SC. Prima zi a noului tratament cu efgartigimod va fi definită ca fiind un moment inițial nou pentru evaluările rezultatelor (DC, CR etc) și pentru programul de escaladare sau de reducere treptată a prednisonului.

În noul ciclu de tratament, pacienților li se administrează efgartigimod PH20 SC în doză săptămânală de 2000 mg în primele 2 săptămâni, urmate de administrări săptămânale de 1000 mg până la CR cu terapie minimă. Prednisonul oral se administrează într-o doză aleasă conform raționamentului clinic, cu o recomandare de 0,3 mg/kg qd în cazul erupțiilor ușoare (scor de activitate PDAI <15) și de 0,5 mg/kg qd în cazul erupțiilor moderate până la severe (scor de activitate PDAI ≥15). Scopul tratamentului unui nou ciclu de tratament este de a obține mai întâi DC din nou și, prin urmare, acești pacienți sunt tratați în consecință.

Un nou ciclu de tratament cu efgartigimod PH20 SC poate fi inițiat la pacienții eligibili până în săptămâna 44. La pacienții care necesită un nou ciclu de tratament cu efgartigimod PH20 SC între săptămânile 45 și 49, inițierea este opțională și se bazează pe raționamentul clinic și consimțământul

pacientului. Un nou ciclu de tratament cu efgartigimod nu va fi permis după săptămâna 49 pentru a asigura un minim de 4 săptămâni de tratament/ciclu cu efgartigimod.

Cu excepția prednisonului oral, nu sunt permise alte terapii sistemice (de exemplu, imunosupresoare, IgIV, dapsonă, imunoadsorbție, substanțe biologice anti-CD20) în timpul studiului.

Administrarea SC este net preferabilă față de o formulare IV pentru pacienții cu pemfigus, având în vedere necesitatea preconizată de administrare săptămânală prelungită. Prin urmare, efgartigimodul cu rHuPH20 este administrat SC săptămânal până la CR cu terapie minimă; reluarea tratamentului poate fi inițiată în caz de erupție după ce s-a obținut CR cu terapie minimă. Pentru a obține un efect PD rapid și un răspuns clinic, se administrează o doză de 2000 mg în primele 2 săptămâni, urmată de doze săptămânale de 1000 mg pentru a menține efectul PD și răspunsul clinic asociat.

Intervenții administrate în cadrul studiului clinic

O listă a intervențiilor efectuate în cadrul studiului clinic este prezentată în **Tabelul 12**. Doze fixe de efgartigimod PH20 SC se administrează pe zonele corpului lipsite de orice leziune a pemfigusului cutanat, abdomenul fiind folosit ca zona preferată. Dacă abdomenul este afectat de leziuni, pot fi alese zone opționale (coapsele și brațele).

Tabelul 12. Intervenții efectuate în cadrul studiului clinic – ARGX-113-1905

Intervenție	**Efgartigimod PH20 SC**	**Prednison (sau un echivalent al acestuia)**
Tip	Biologic	Non-IMP
Formularea dozei	Efgartigimod 165 mg/ml + 2000 U/ml rHuPH20 soluție injectabilă SC care se administrează la o doză fixă de 1000 mg per injecție	Comprimate de prednison/prednisolon pentru administrare orală
Concentrația(iile) dozei unitare	165 mg/ml	Prednison 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Prednisolon 5 mg
Nivel(uri) de dozare	Administrări săptămânale de 1000 mg până la CR cu terapie minimă, pentru pacienții cu DC sau CR la transferul de la ARGX-113-1904. 2 × 1000 mg administrate în zone separate în ziua 1 și ziua 8, urmate de administrări săptămânale de 1000 mg până la CR cu terapie minimă, pentru pacienții cu eșec al tratamentului în ARGX-113-1904 sau pacienții care se confruntă cu erupții după CR sub terapie minimă.	Consultați Terapia concomitentă cu pemfigus
Calea de administrare	Injecție(ii) SC abdominală; zonapreferată[a]	Administrare orală
Utilizare	Medicament experimental	Terapie non-IMP sau concomitentă
IMP	IMP	Non-IMP
Aprovizionare	Furnizat de sponsor la locul de desfășurare a studiului	Furnizat de sponsor la locul de desfășurare a studiului sau furnizat local
Ambalare și etichetare	IMP este furnizat în flacoane de sticlă. Fiecare flacon de sticlă este etichetat conform cerințelor țării	Non-IMP este furnizat în ambalajul comercial sau ca preparat magistral la prescripție de către investifator

CR=remisiune clinică completă; CR cu terapie minimă=remisunie completă cu terapie minimă; DC=controlul bolii; IMP=produs medicamentos experimental; SC=subcutanat.

[a] IMP se administrează pe zonele corpului lipsite de orice leziune a pemfigusului cutanat, abdomenul fiind folosit ca zonă preferată. Dacă abdomenul este afectat de leziuni, pot fi alese zone opționale (coapse sau brațe).

Eficacitatea efgartigimodului PH20 SC este evaluată la vizitele la fața locului și la domiciliu de către investigator, evaluând în ordine cronologică următoarele: PDAI, DC, EoC, CR, CR cu terapie minimă, CR în afara terapiei și erupția. Investigatorul înregistrează doza medie zilnică de prednison de la ultima vizită și eșecurile tratamentului la vizitele la fața locului. Pentru vizitele la domiciliu, investigatorul sună pacientul la fiecare 2 săptămâni până la CR cu terapie minimă pentru a confirma că pacientul este încă în CR și pentru a determina programul de reducere treptată a prednisonului.

În plus, activitatea clinică a pemfigusului este evaluată folosind PDAI.

Obiective de eficacitate

- Proporția de pacienți care obțin CR cu terapie minimă la pacienții cu PV

- Proporția de pacienți care obțin CR cu doza minimă de prednison la pacienții cu PV și PF
- Timp până la DC
- Timp până la finalizarea remisiunii clinice (CR)
- Timp până la CR cu terapie minimă
- Timp până la CR în afara terapiei
- Timp până la erupție
- Rata de eșec al tratamentului
- Rata de erupție
- Doza cumulativă de prednison în timpul studiului
- PDAI la fiecare vizită

Farmacocinetica

- Concentrațiile serice de efgartigimod

Farmacodinamica

- Nivelurile serice totale de IgG și de subtip (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- Nivelurile serice de autoanticorpi anti-Dsg 1 și 3

Imunogenitate

ADA la efgartigimod PH20 SC (atât la efgartigimod, cât și la rHuPH2

LISTA DE SECVENȚE

<110> argenx BVBA
<120> TRATAMENTUL PEMFIGUSULUI VULGAR
<130> 712706: AGX5-052PC
<150> US 62/958543
<151> 2019-01-08
<150> US 62/960647
<151> 2019-01-13
<160> 7
<170> Versiunea de brevet 3.5
<210> 1
<211> 226
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 1

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1. 5                 10                  15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20                  25                  30
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35                  40                  45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50                  55                  60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85                  90                  95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100                 105                 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115                 120                 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130                 135                 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165                 170                 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180                 185                 190
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 2

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1. 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 3
<211> 221
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 3

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu Lys
195 200 205
Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 4
<211> 216
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 4

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1. 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 5
<211> 445
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1. 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 6
<211> 219
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 6
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1. 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Phe Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Thr Leu Asp Ser Gly Ile Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95
Thr His Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 7
<211> 444
<212> PRT
<213> Secvență artificială
<220>
<223> Polipeptid sintetic
<400> 7
Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1. 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Asp Ser Asp Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Thr Gly Ile Val Arg Pro Phe Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

```
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180                 185                 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210                 215                 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245                 250                 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260                 265                 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275                 280                 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290                 295                 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325                 330                 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340                 345                 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355                 360                 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370                 375                 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405                 410                 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420                 425                 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435                 440
```

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- GOEBELER M. ET AL: "Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial*", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 186, no. 3, 28 November 2021 (2021-11-28), Hoboken, USA, pages 429 - 439, XP093055577, ISSN: 0007-0963, Retrieved from the Internet <URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/bjd.20782> DOI: 10.1111/bjd.20782
- WO-A1-2020/236695
- PETER ULRICHTS ET AL: "Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 10, 24 July 2018 (2018-07-24), GB, pages 4372 - 4386, XP055552033, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI97911
- HOWARD JAMES F. ET AL: "Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis", NEUROLOGY, vol. 92, no. 23, 22 May 2019 (2019-05-22), US, pages e2661 - e2673, XP055789304, ISSN: 0028-3878, Retrieved from the Internet <URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556100/pdf/NEUROLOGY2018910505.pdf> DOI: 10.1212/WNL.0000000000007600
- BALIGHI KAMRAN ET AL: "Comparing early and late treatments with rituximab in pemphigus vulgaris: which one is better?", ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH, SPRINGER, INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 311, no. 1, 1 December 2018 (2018-12-01), pages 63 - 69, XP036671584, ISSN: 0340-3696, [retrieved on 20181201], DOI: 10.1007/S00403-018-1881-1

- NIH: "A Study to Evaluate the Safety, PD, PK and Efficacy of ARGX-113 in Patients With Pemphigus", 1 January 2017 (2017-01-01), XP055789389, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03334058> [retrieved on 20210324]
- KASPERKIEWICZ MICHAEL ET AL: "Pemphigus", NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, vol. 3, no. 1, 11 May 2017 (2017-05-11), XP055790922, Retrieved from the Internet <URL:http://www.nature.com/articles/nrdp201726> DOI: 10.1038/nrdp.2017.26
- NIH: "A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus) (ADDRESS+)", 22 October 2020 (2020-10-22), XP055790873, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04598477> [retrieved on 20210329]

(57) Revendicări:

1. Antagonist FcRn pentru utilizare în tratamentul pemfigusului la un subiect care are nevoie de acesta, caracterizat prin aceea că,

(i) subiectul prezintă

(a) pemfigus nou diagnosticat,

(b) pemfigus recidivant sau

(c) pemfigus refractar,

(ii) antagonistul FcRn constă dintr-o variantă a regiunii Fc, în care respectiva variantă a regiunii Fc constă din două domenii Fc care formează un homodimer și în care secvența de aminoacizi a fiecărui domeniu Fc este selectată din grupul format din SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 și SEQ ID NO: 3 și

(iii) antagonistul FcRn este administrat în asociere cu un corticosteroid, iar corticosteroidul este la o doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

2. Antagonist FcRn pentru utilizare conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, pemfigusul cuprinde pemfigus vulgar (PV), pemfigus foliaceu (PF) sau ambele PV și PF și/sau în care subiectul are pemfigus ușor, moderat sau sever, așa cum este clasificat de către indicele de activitate a bolii pemfigus (PDAI).

3. Antagonist FcRn pentru utilizare conform revendicării 1 sau revendicării 2, caracterizat prin aceea că, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau bisăptămânal până când se obține controlul bolii sau remisiunea completă.

4. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-3, caracterizat prin aceea că, antagonistul FcRn este administrat intravenos într-o doză de 10 mg/kg până la 30 mg/kg o dată pe săptămână sau la două săptămâni,

opțional, în care antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg o dată pe săptămână sau la două săptămâni,

sau opțional în care antagonistul FcRn este administrat intravenos la o doză de 25 mg/kg o dată pe săptămână sau la fiecare două săptămâni.

5. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 3, caracterizat prin aceea că, antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg până la 3000 mg o dată pe săptămână sau la două săptămâni,

opțional, în care antagonistul FcRn este administrat subcutanat la o doză fixă de 1000 mg sau 2000 mg o dată pe săptămână sau la două săptămâni,

sau opțional în care antagonistul FcRn este mai întâi administrat subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

6. Antagonist FcRn pentru utilizare conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că, antagonistul FcRn este coformulat cu hialuronidază și administrat subcutanat.

7. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-6, caracterizat prin aceea că, cuprinde în plus administrarea unei doze reduse treptat de corticosteroid după ce a fost obținut controlul bolii sau remisiunea completă.

8. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-7, caracterizat prin aceea că, doza redusă treptat de corticosteroid începe la ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia, sau în care doza redusă treptat de corticosteroid începe la o doză de 10 mg prednison/zi sau un echivalent al acestuia.

9. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-8, caracterizat prin aceea că, reducerea treptată a corticosteroizilor este inițiată în aproximativ 1 lună, în aproximativ 3

săptămâni, în aproximativ 2 săptămâni sau în aproximativ 1 săptămână de la administrarea dozei inițiale de antagonist FcRn.

10. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-9, caracterizat prin aceea că, o reducere treptată a dozei inițiale sau a o reducere treptată a dozei ulterioare poate avea loc în fiecare lună, la fiecare 3 săptămâni, la fiecare 2 săptămâni sau în fiecare săptămână.

11. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-10, caracterizat prin aceea că, diminuarea corticosteroizilor cuprinde o reducere de aproximativ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia, aproximativ 0,25 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia sau aproximativ 0,1 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia.

12. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-11, caracterizat prin aceea că, corticosteroidul este un corticosteroid sistemic.

13. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-12, caracterizat prin aceea că, antagonistul FcRn este administrat într-o fază de inducție și o fază de consolidare, în care

(i) în timpul fazei de inducție, antagonistul FcRn este administrat o dată pe săptămână sau de două ori pe săptămână și un corticosteroid este administrat în doză de ≤ 0,5 mg prednison/kg/zi sau un echivalent al acestuia până la controlul bolii și

(ii) în timpul fazei de consolidare, doza de antagonist FcRn este redusă sau intervalul de dozare a antagonistului FcRn este prelungit și/sau doza de corticosteroid este scăzută sau intervalul de dozare a corticosteroidului este prelungit, până la o doză de sfârșit de consolidare sau un interval de dozare eficace pentru prevenirea apariției de noi leziuni.

14. Antagonist FcRn pentru utilizare conform revendicării 13, caracterizat prin aceea că, cuprinde în plus o fază de întreținere, în care

(iii) în timpul fazei de întreținere, doza de sfârșit de consolidare sau intervalul de dozare pentru antagonistul FcRn și/sau prednison sau un echivalent al acestuia este continuată până la vindecarea completă a leziunilor.

15. Antagonist FcRn pentru utilizare conform revendicării 13 sau 14, caracterizat prin aceea că, în timpul fazei de inducție antagonistul FcRn este:

(i) administrat intravenos în doză de 10 mg/kg până la 30 mg/kg,

(ii) administrat intravenos în doză de 10 mg/kg,

(iii) administrat intravenos în doză de 25 mg/kg,

(iv) administrat subcutanat la o doză fixă de 750 mg până la 3000 mg sau

(v) administrat mai întâi subcutanat la o doză fixă de aproximativ 1000 mg de două ori în aceeași zi.

16. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-15, caracterizat prin aceea că, subiectul:

(i) prezintă pemfigus refractar,

(ii) prezintă pemfigus vulgar nou diagnosticat, cu un scor PDAI ≥ 15,

(iii) prezintă pemfigus vulgar recidivant,

(iv) prezintă pemfigus foliaceu nou diagnosticat, cu un scor PDAI ≥ 15,

(v) prezintă pemfigus foliaceu recidivant,

(vi) este refractar la rituximab și/sau

(vii) prezintă intoleranță la corticosteroizi.

17. Antagonist FcRn pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-16, caracterizat prin aceea că, cuprinde suplimentar administrarea unui agent de epuizare a celulelor B la subiect,

opțional în care agentul de epuizare a celulelor B este rituximab.

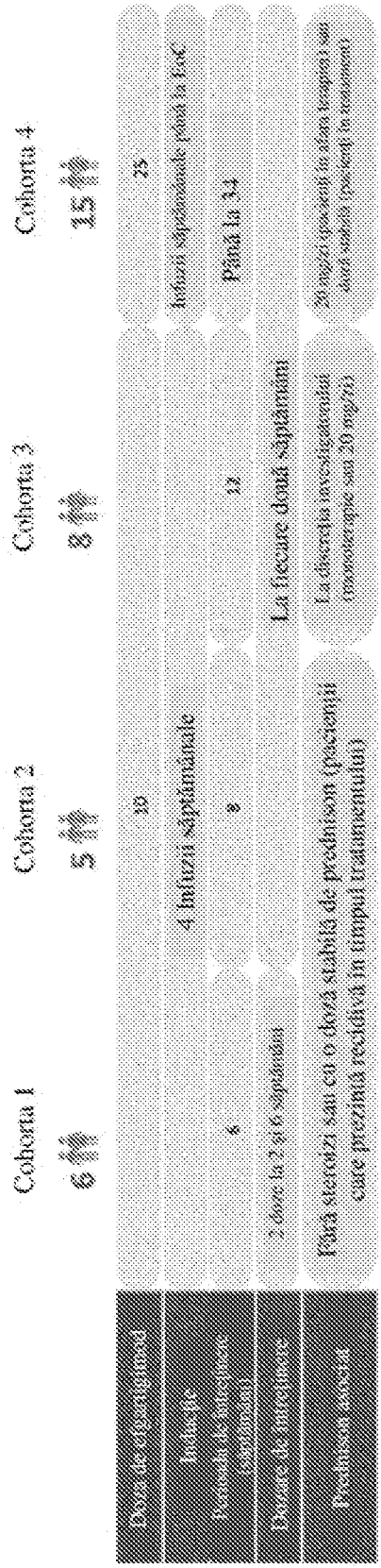
Cohorta 1
6
Cohorta 2
5
Cohorta 3
8
Cohorta 4
15
Doza de efgartigimod
10
25
Indicație
4 Infuzii săptămânale
Infuzii săptămânale până la EoC
Perioada de întrejinere (săptămâni)
6
8
12
Până la 34
Dozare de întrejinere
2 doze la 2 și 6 săptămâni
La fiecare două săptămâni
Prednison asociat
Fără steroizi sau cu o doză stabilă de prednison (pacienții care prezintă recidivă în timpul tratamentului)
La discreția investigatorului (monoterapie sau 20 mg/zi)
20 mg/zi (pacienți în afara terapiei) sau doză stabilă (pacienți în tratament)

Fig. 1

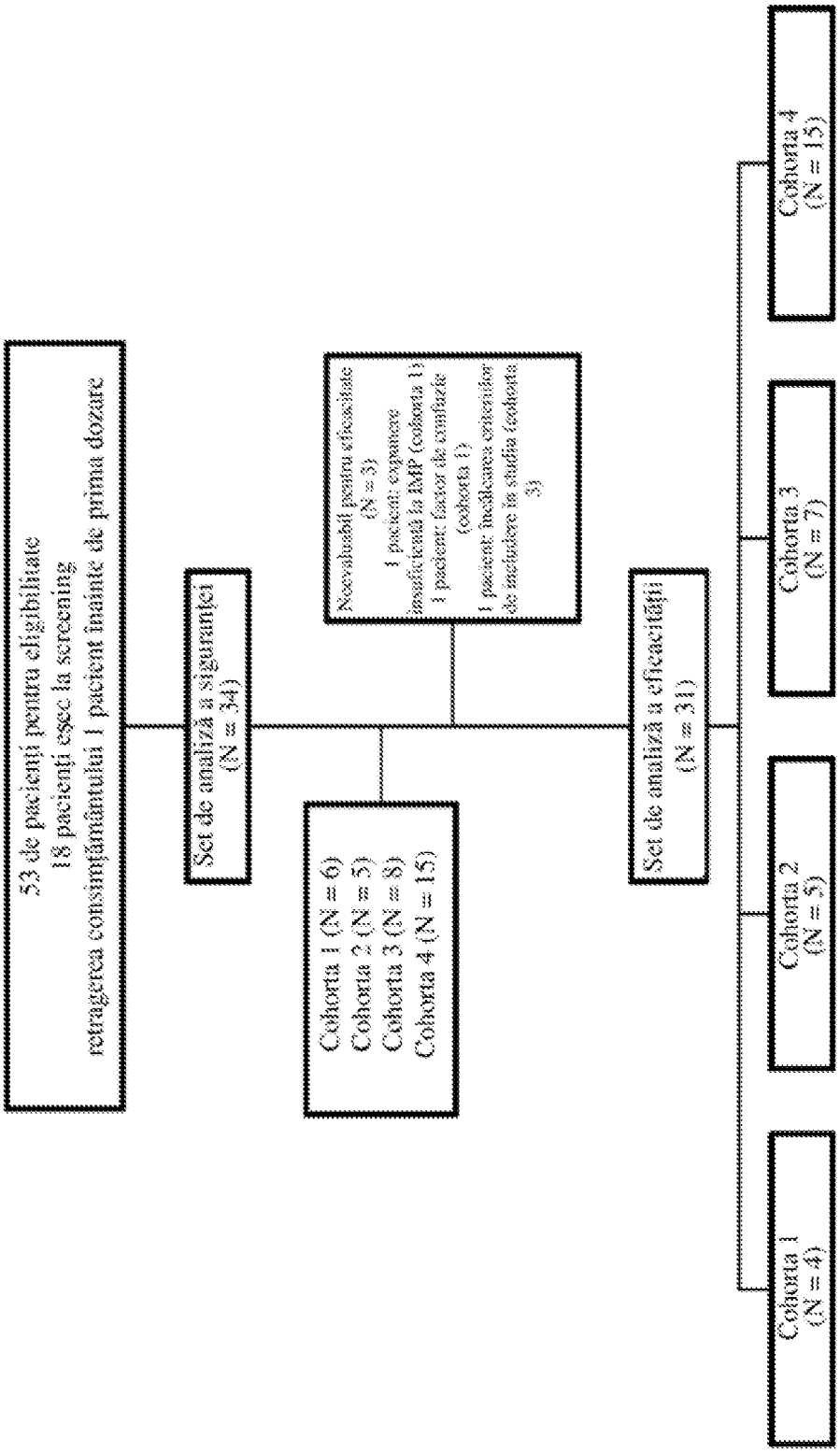
53 de pacienți pentru eligibilitate
18 pacienți ieșiți la screening
retragerea consimțământului 1 pacient înainte de prima dozare
Set de analiză a siguranței
(N = 34)
Cohorta 1 (N = 6)
Cohorta 2 (N = 5)
Cohorta 3 (N = 8)
Cohorta 4 (N = 15)
Nevaluabil pentru eficacitate
(N = 3)
1 pacient: expunere
insuficientă la IMP (cohorta 1)
1 pacient: factor de confuzie
(cohorta 1)
1 pacient: incidența evenimentelor
de includere în studiu (cohorta
3)
Set de analiză a eficacității
(N = 31)
Cohorta 1
(N = 4)
Cohorta 2
(N = 5)
Cohorta 3
(N = 7)
Cohorta 4
(N = 15)

Fig. 2

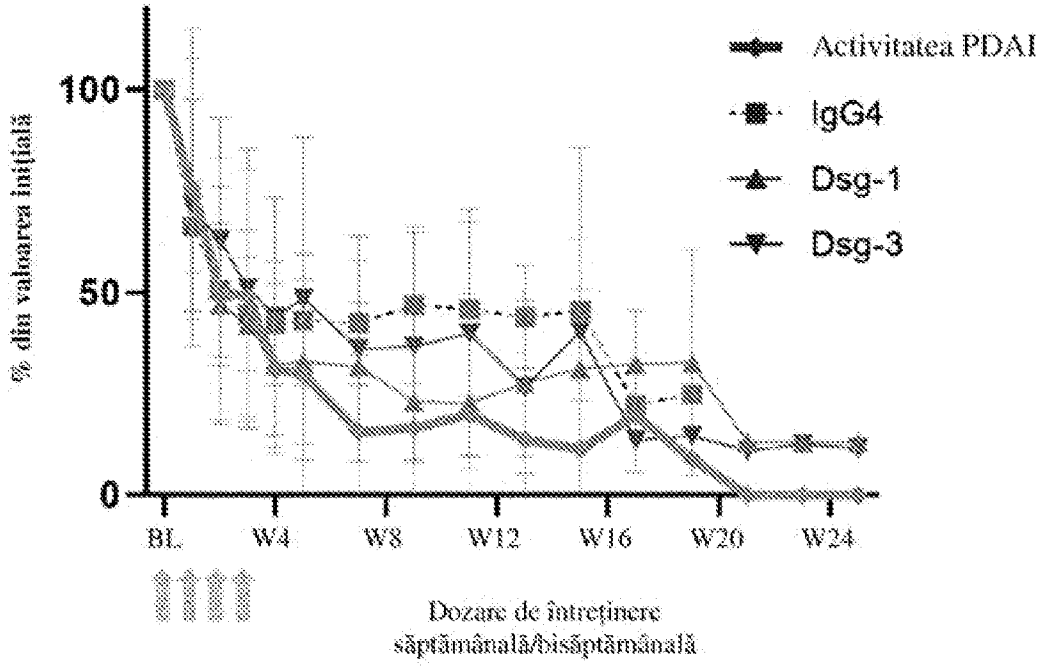
Activitatea PDAI
IgG4
Dsg-1
Dsg-3
% din valoarea inițială
100
50
0
BL
W4
W8
W12
W16
W20
W24
Dozare de întreținere
săptămânală/bisăptămânală

Fig. 3

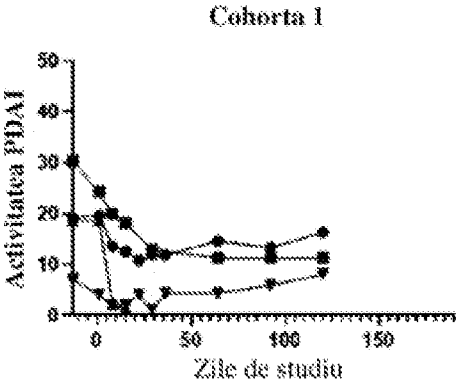

Fig. 4A

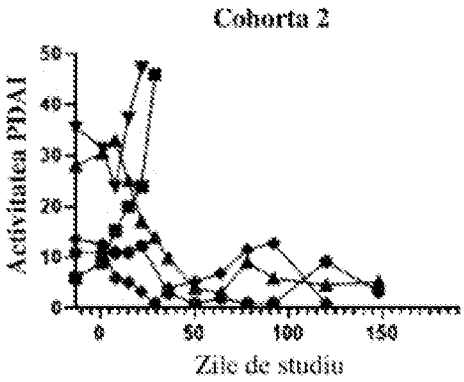

Fig. 4B

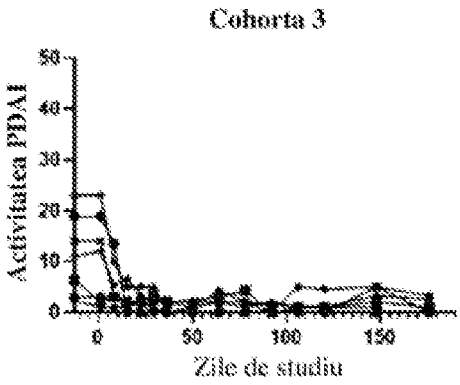

Fig. 4C

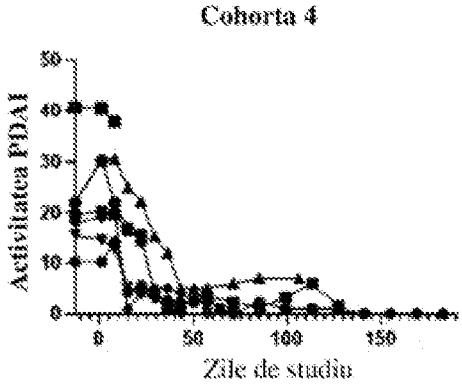

Fig. 4D

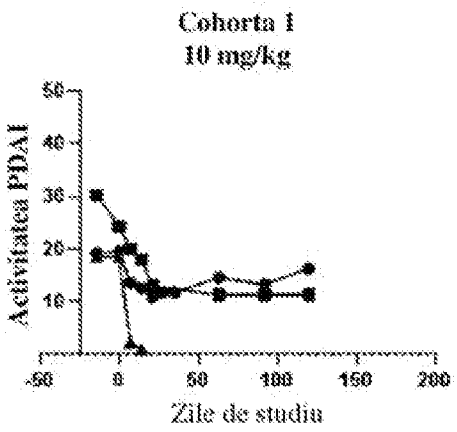

Fig. 5A

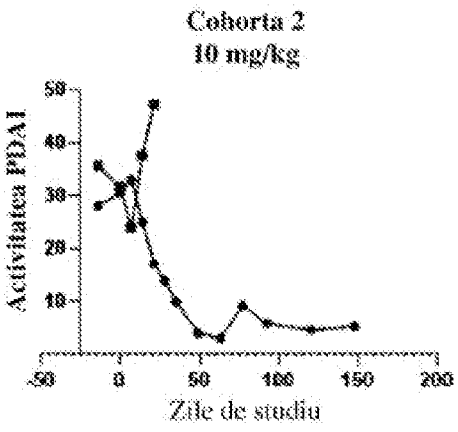

Fig. 5B

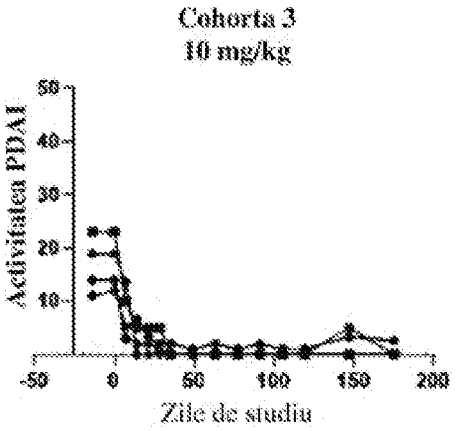

Fig. 5C

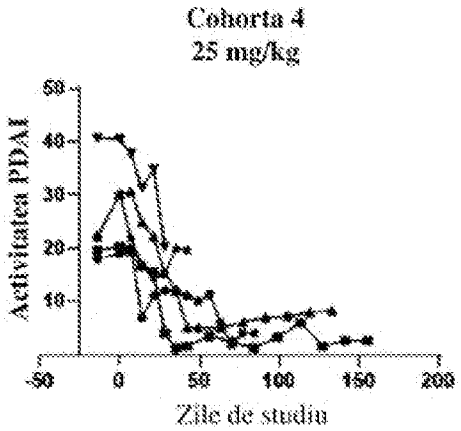

Fig. 5D

Cohorta 1

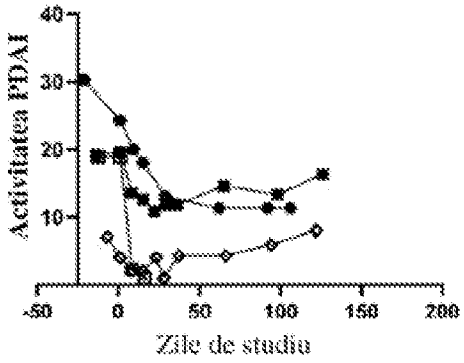

Fig. 6A

Cohorta 2

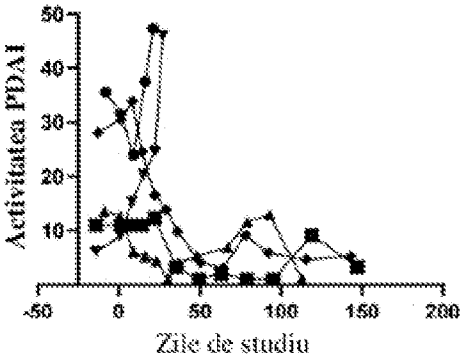

Fig. 6B

Cohorta 3

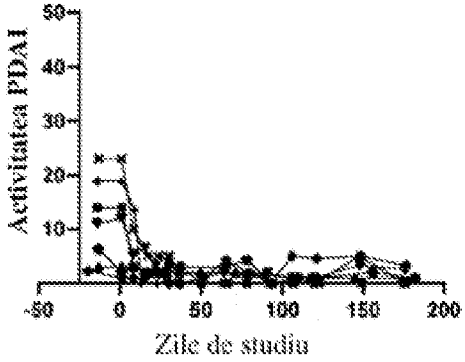

Fig. 6C

Cohorta 4 - Pacienți cu PV

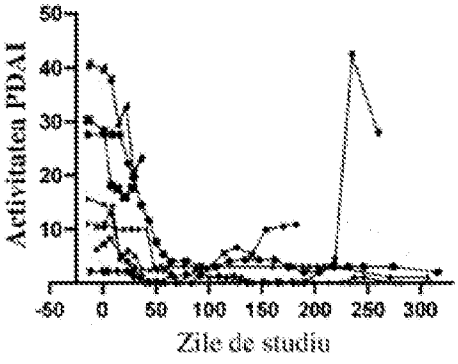

Fig. 6D

Cohorta 4 - Pacienți cu PF

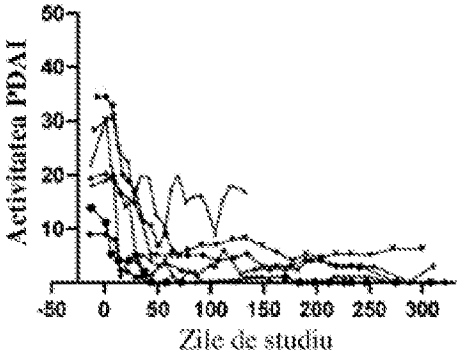

Fig. 6E

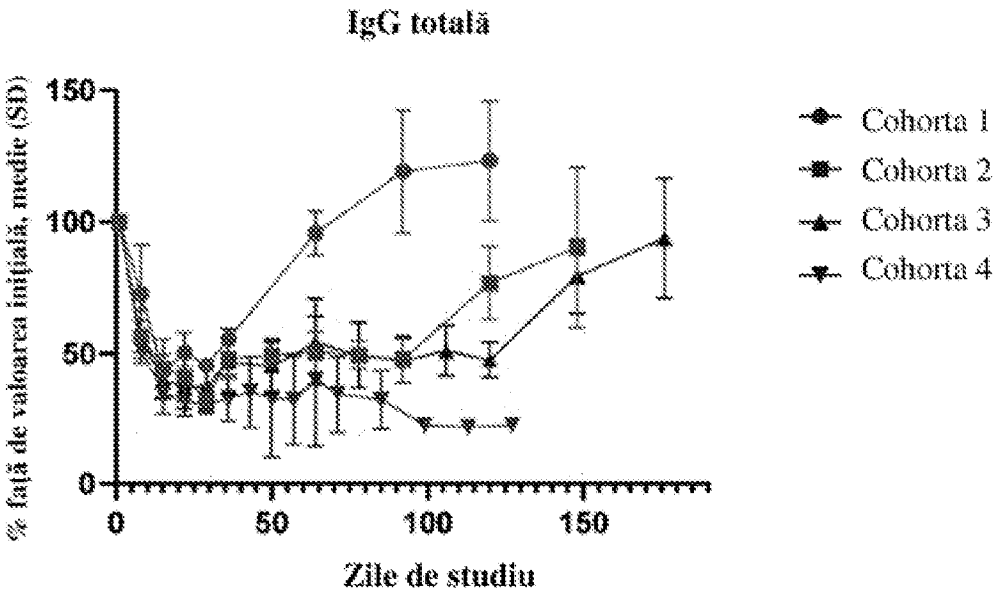
IgG totală
% față de valoarea inițială, medie (SD)
150
100
50
0
0
50
100
150
Zile de studiu
Cohorta 1
Cohorta 2
Cohorta 3
Cohorta 4

Fig. 7A

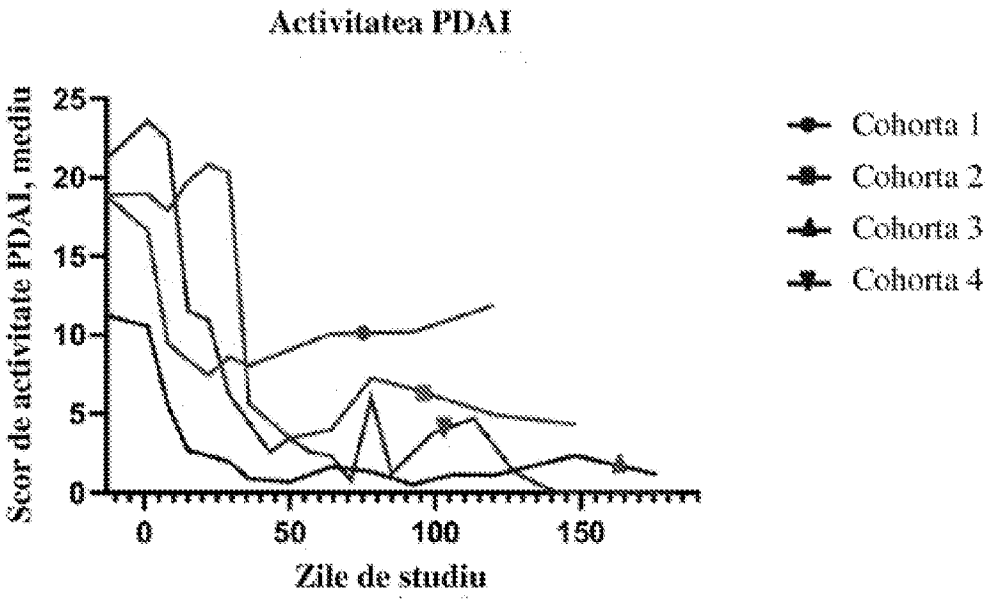
Activitatea PDAI
Scor de activitate PDAI, mediu
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
Zile de studiu
Cohorta 1
Cohorta 2
Cohorta 3
Cohorta 4

Fig. 7B

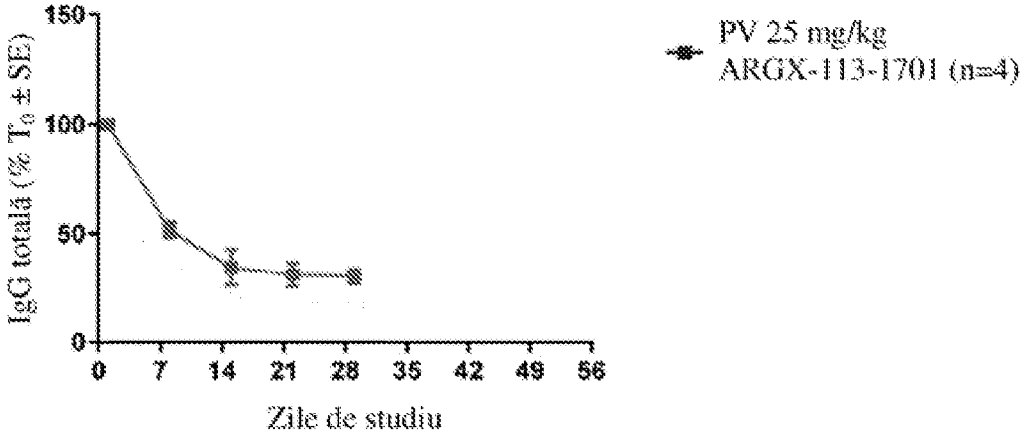
IgG totală (% T_0 ± SE)
150
100
50
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56
Zile de studiu
PV 25 mg/kg
ARGX-113-1701 (n=4)

Fig. 8A

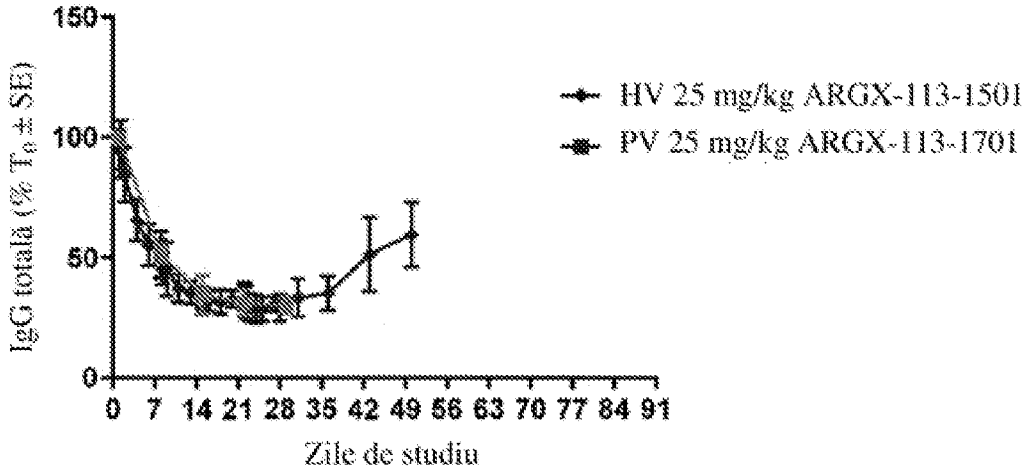
IgG totală (% T_0 ± SE)
150
100
50
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
Zile de studiu
HV 25 mg/kg ARGX-113-1501
PV 25 mg/kg ARGX-113-1701

Fig. 8B

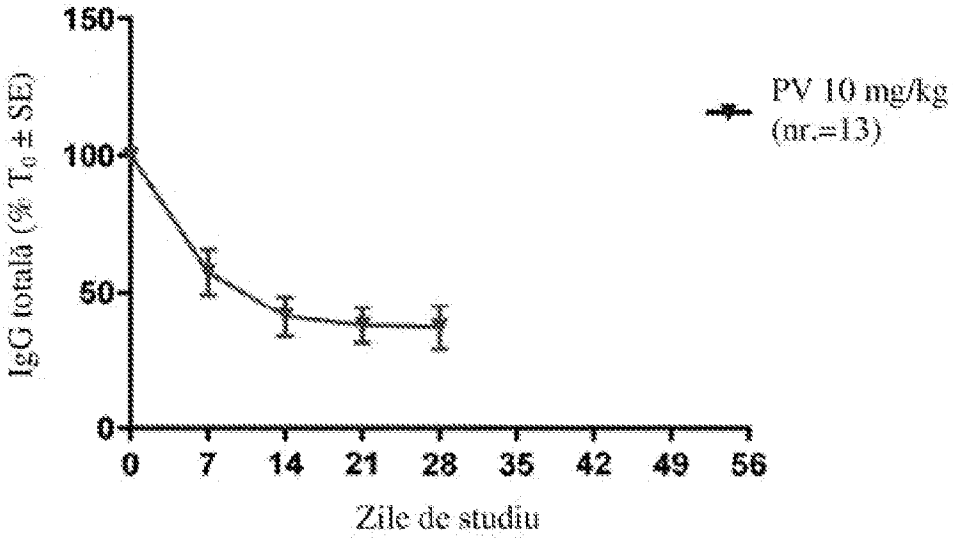
150
100
50
0
IgG totală (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56
Zile de studiu
PV 10 mg/kg
(nr.=13)

Fig. 9A

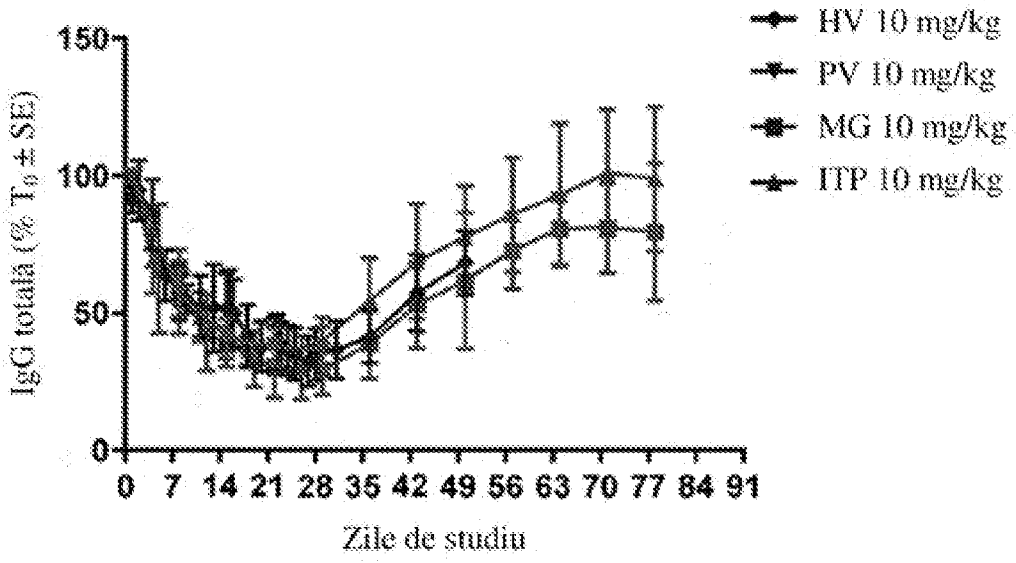
150
100
50
0
IgG totală (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
Zile de studiu
HV 10 mg/kg
PV 10 mg/kg
MG 10 mg/kg
ITP 10 mg/kg

Fig. 9B

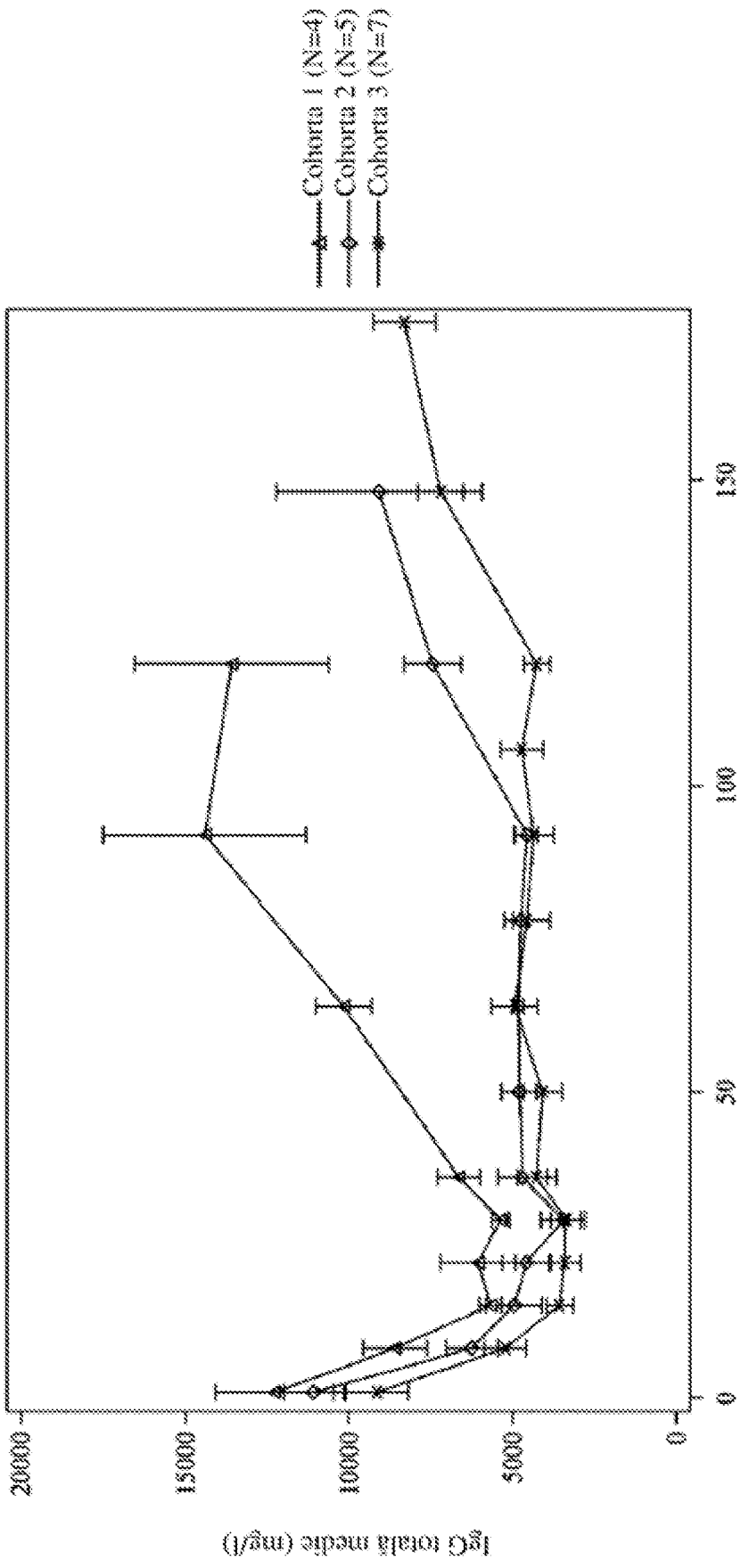
Cohorta 1 (N=4)
Cohorta 2 (N=5)
Cohorta 3 (N=7)
IgG totală medie (mg/l)
20000
15000
10000
5000
0
0
50
100
150
Zile de studiu

Fig. 10A

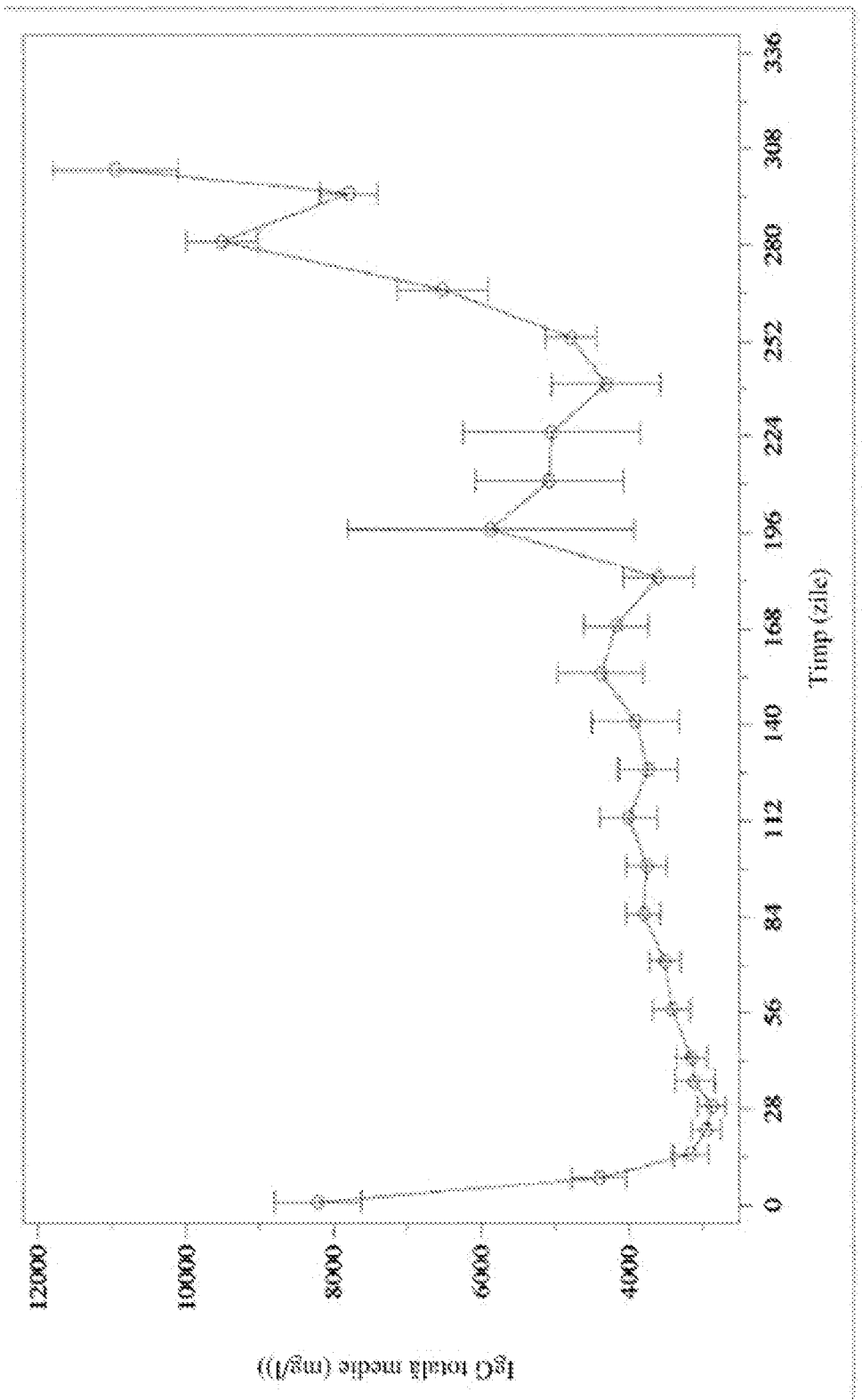
IgG totală medie (mg/l)
12000
10000
8000
6000
4000
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
Timp (zile)

Fig. 10B

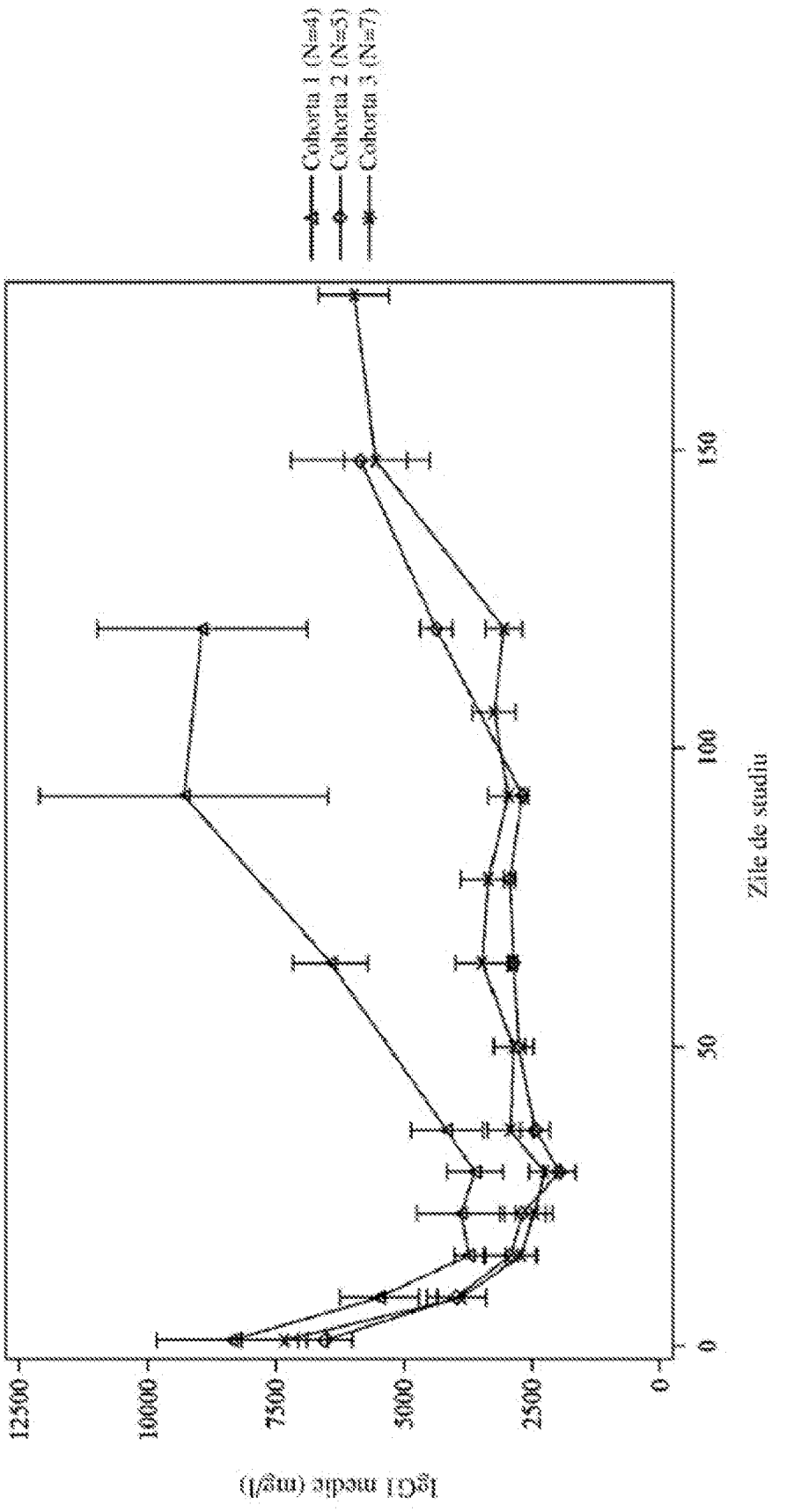
Cohorta 1 (N=4)
Cohorta 2 (N=5)
Cohorta 3 (N=7)
lgCl medie (mg/l)
12500
10000
7500
5000
2500
0
0
50
100
150
Zile de studiu

Fig. 11A

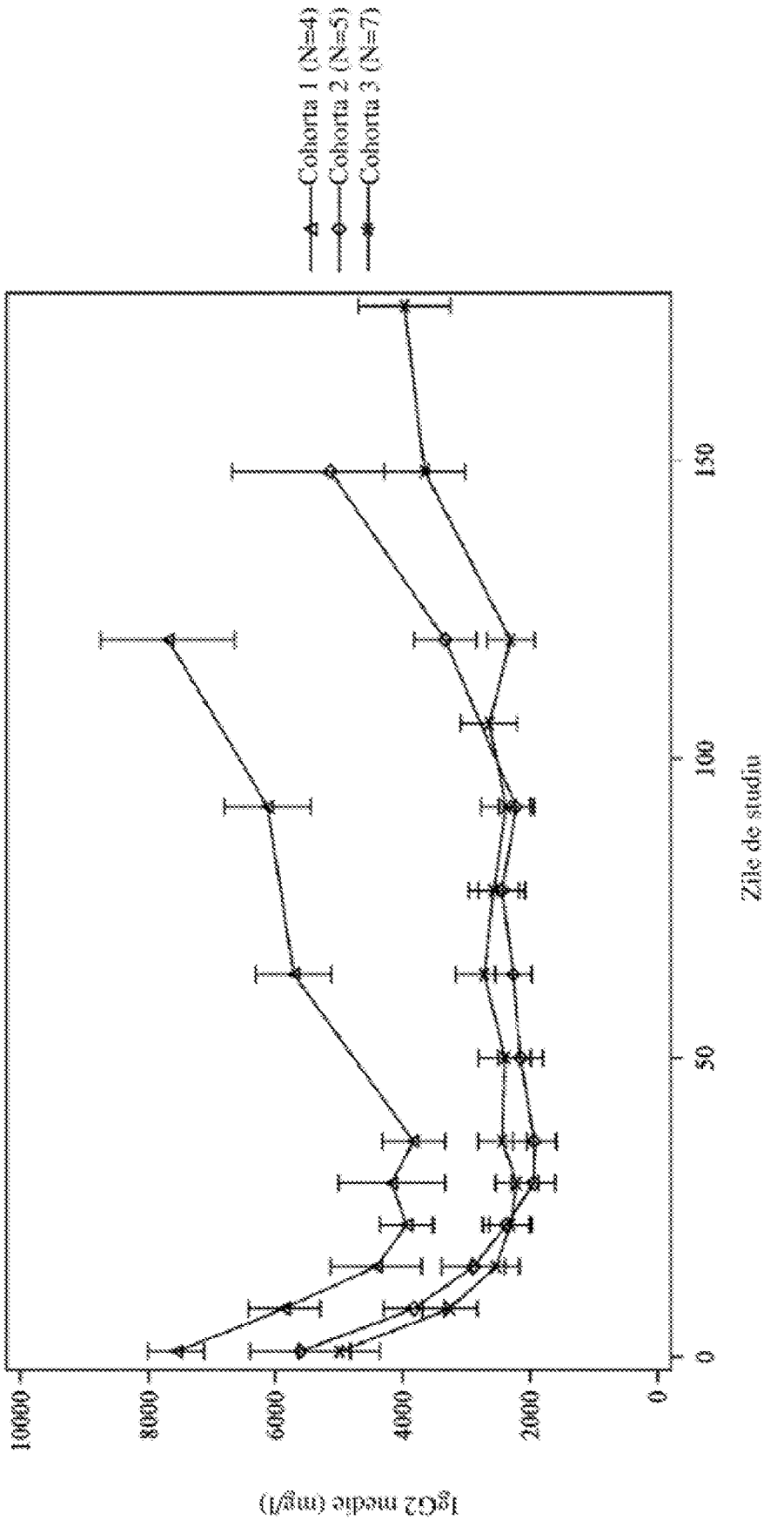
Cohorta 1 (N=4)
Cohorta 2 (N=5)
Cohorta 3 (N=7)
IgG2 medie (mg/l)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
50
100
150
Zile de studiu

Fig. 11B

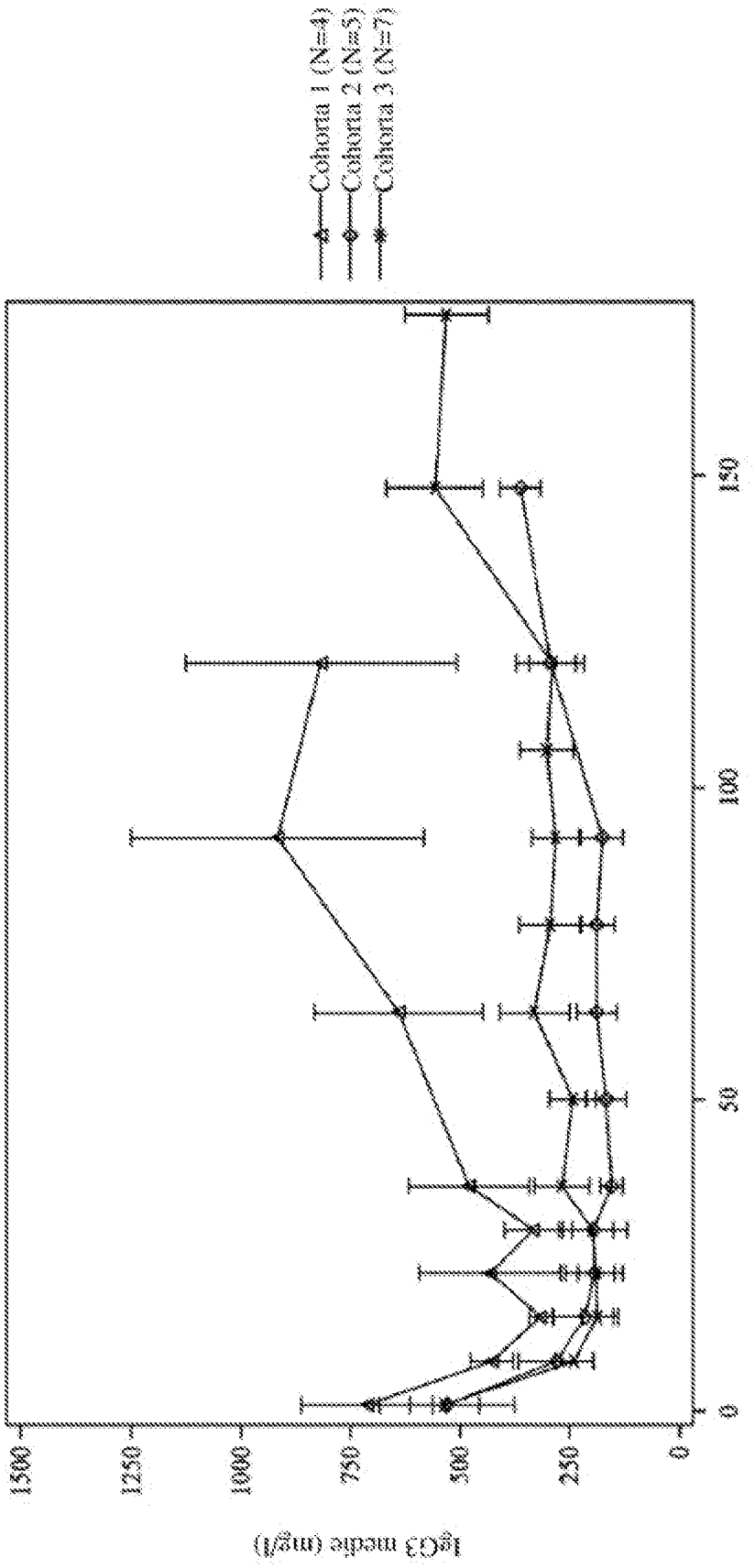
Cohorta 1 (N=4)
Cohorta 2 (N=5)
Cohorta 3 (N=7)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
50
100
150
Zile de studiu
IgG3 medie (mg/l)

Fig. 11C

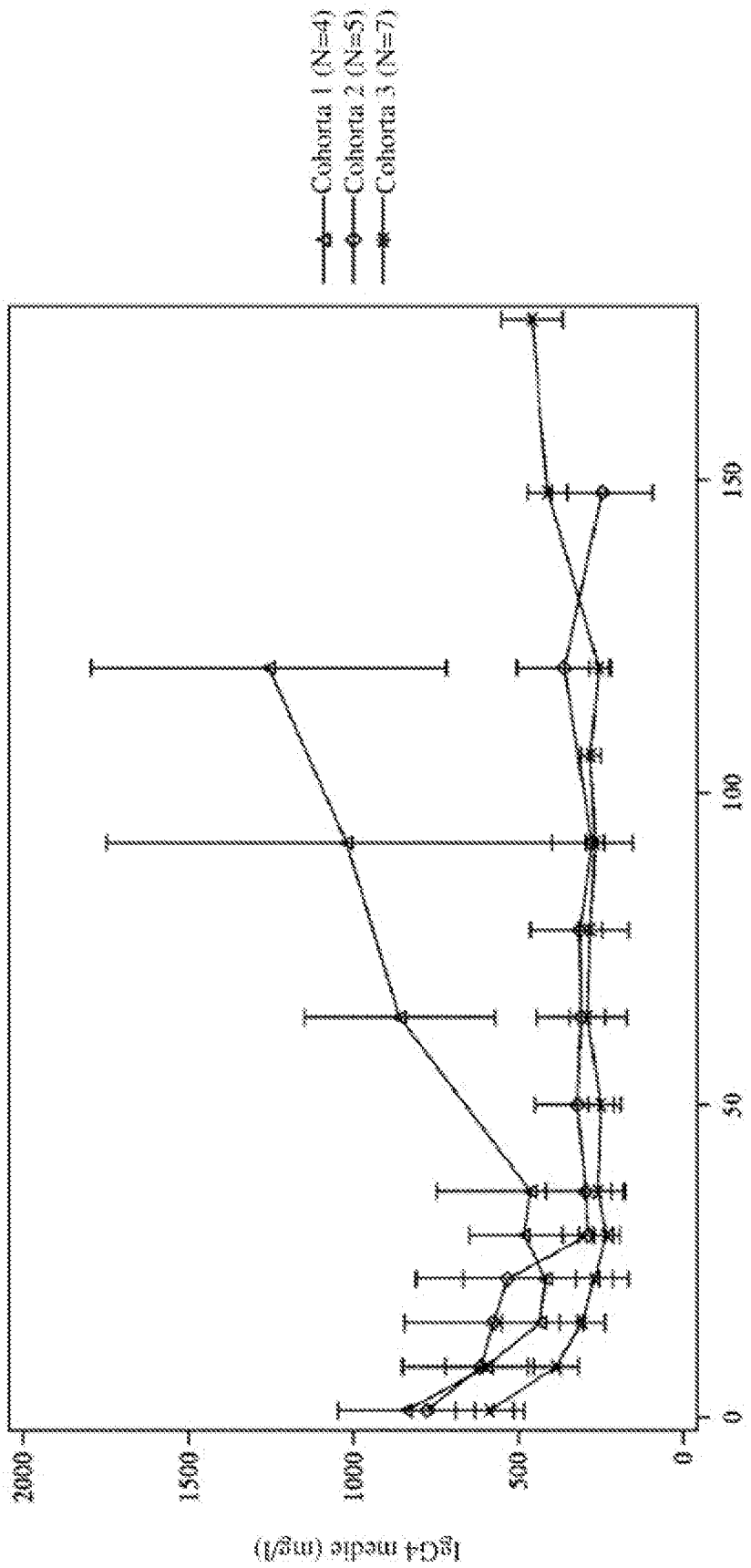
Cohorta 1 (N=4)
Cohorta 2 (N=5)
Cohorta 3 (N=7)
IgG4 medie (mg/l)
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
Zile de studiu

Fig. 11D

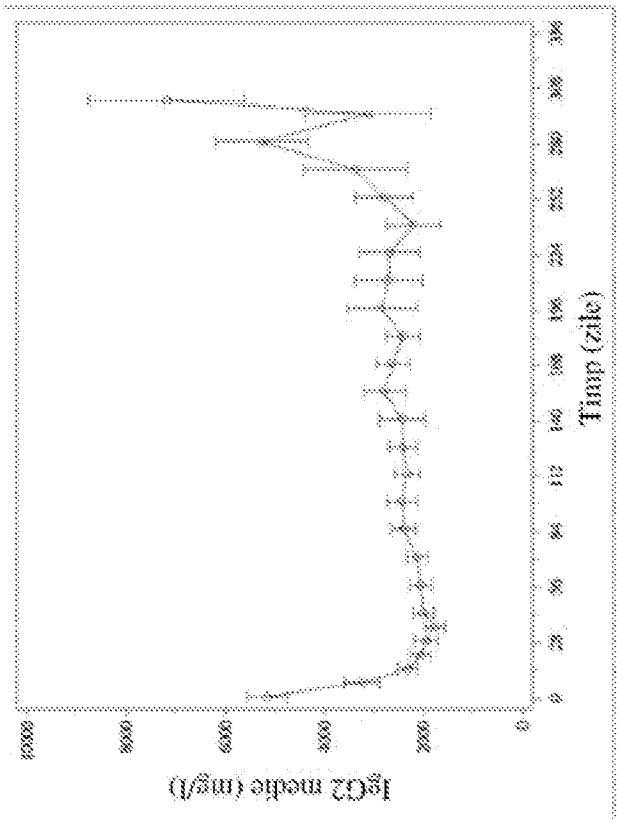

Fig. 11F

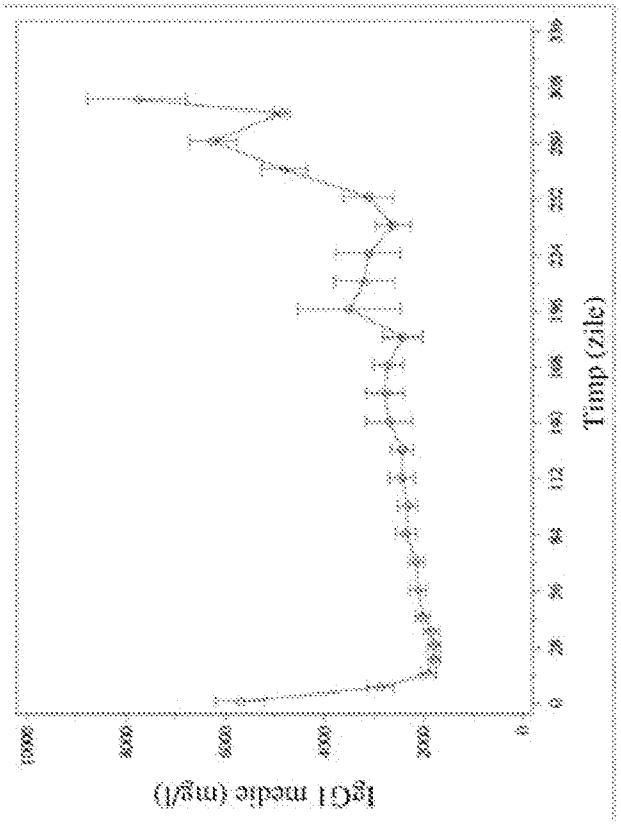

Fig. 11E

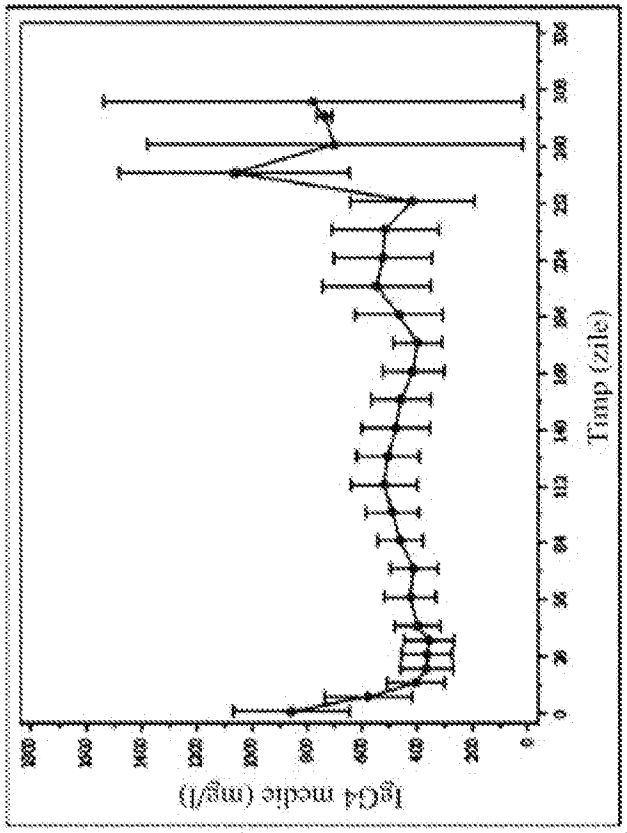

Fig. 11H

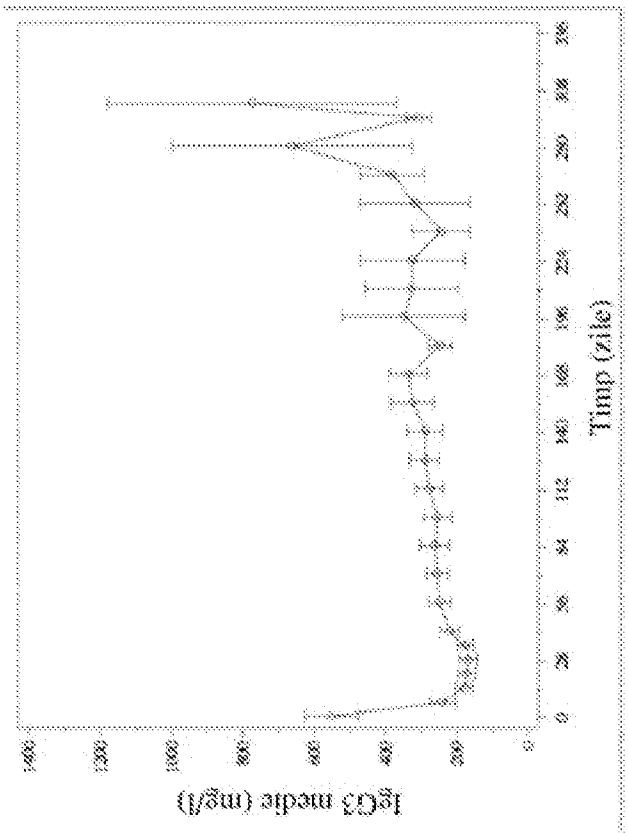

Fig. 11G

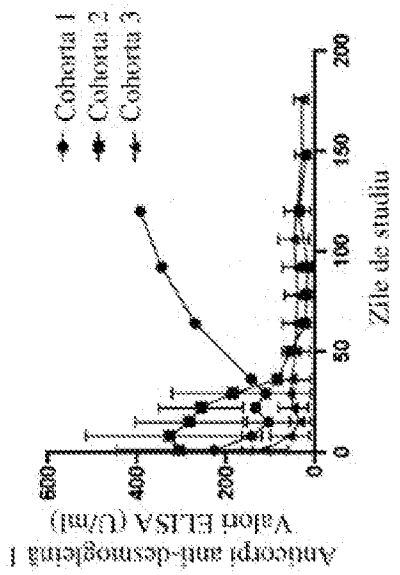

Fig. 12A

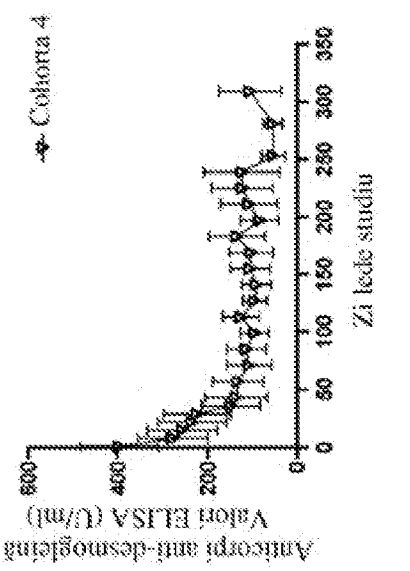

Fig. 12B

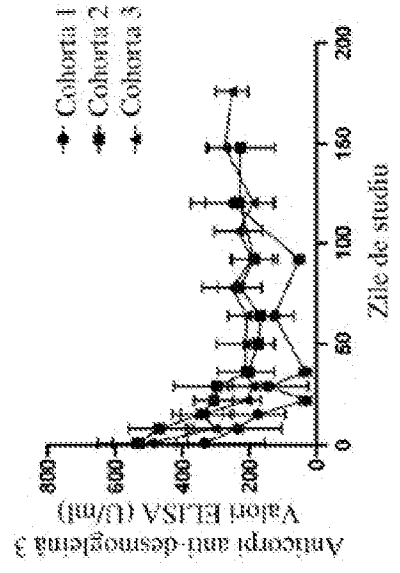

Fig. 12C

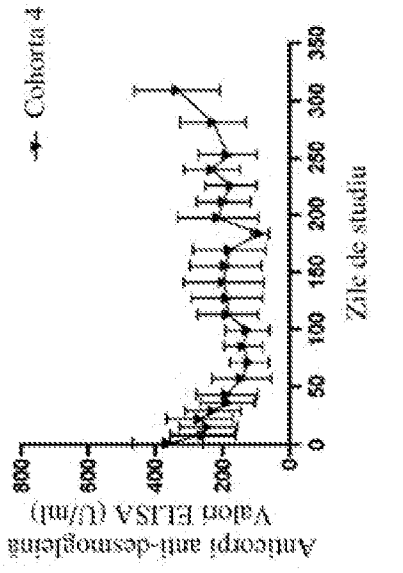

Fig. 12D

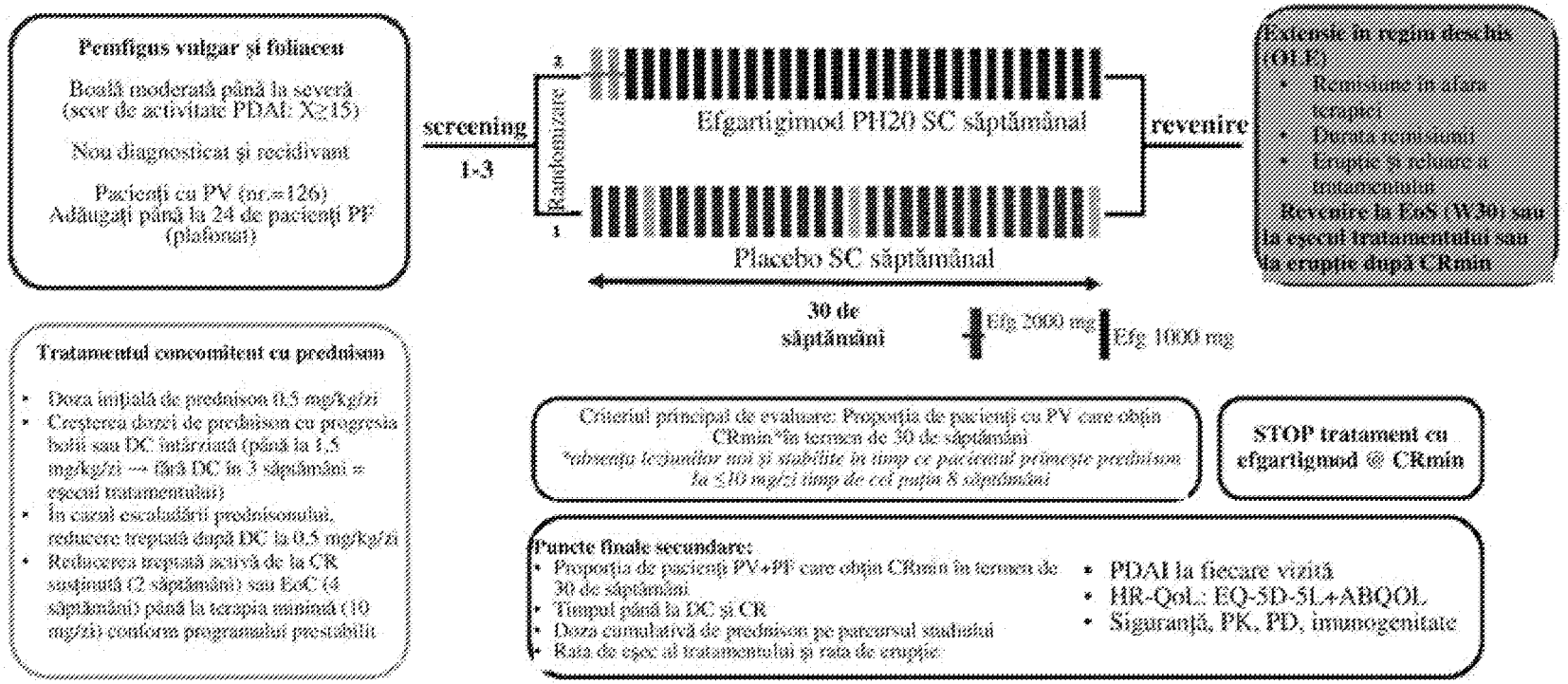
Pemfigus vulgar și foliaceu
Boală moderată până la severă (scor de activitate PDAI: X≥15)
Nou diagnosticat și recidivant
Pacienți cu PV (nr.=126)
Adăugați până la 24 de pacienți PF (plafonat)
screening
1-3
Randomizare
2
1
Efgartigimod PH20 SC săptămânal
Placebo SC săptămânal
revenire
Extensie în regim deschis (OLE)
Remisiune în afara terapiei
Durata remisiunii
Erupție și reluare a tratamentului
Revenire la EoS (W30) sau la eșecul tratamentului sau la erupție după CRmin
30 de săptămâni
Efg 2000 mg
Efg 1000 mg
Tratamentul concomitent cu prednison
Doza inițială de prednison 0,5 mg/kg/zi
Creșterea dozei de prednison cu progresia bolii sau DC întârziată (până la 1,5 mg/kg/zi → fără DC în 3 săptămâni = eșecul tratamentului)
În cazul escaladării prednisonului, reducere treptată după DC la 0,5 mg/kg/zi
Reducerea treptată activă de la CR susținută (2 săptămâni) sau EoC (4 săptămâni) până la terapia minimă (10 mg/zi) conform programului prestabilit
Criteriul principal de evaluare: Proporția de pacienți cu PV care obțin CRmin*în termen de 30 de săptămâni
*absența leziunilor noi și stabilite în timp ce pacientul primește prednison la ≤10 mg/zi timp de cel puțin 8 săptămâni
STOP tratament cu efgartigmod @ CRmin
Puncte finale secundare:
Proporția de pacienți PV+PF care obțin CRmin în termen de 30 de săptămâni
Timpul până la DC și CR
Doza cumulativă de prednison pe parcursul studiului
Rata de eșec al tratamentului și rata de erupție
PDAI la fiecare vizită
HR-QoL: EQ-5D-5L+ABQOL
Siguranță, PK, PD, imunogenitate

Fig. 13

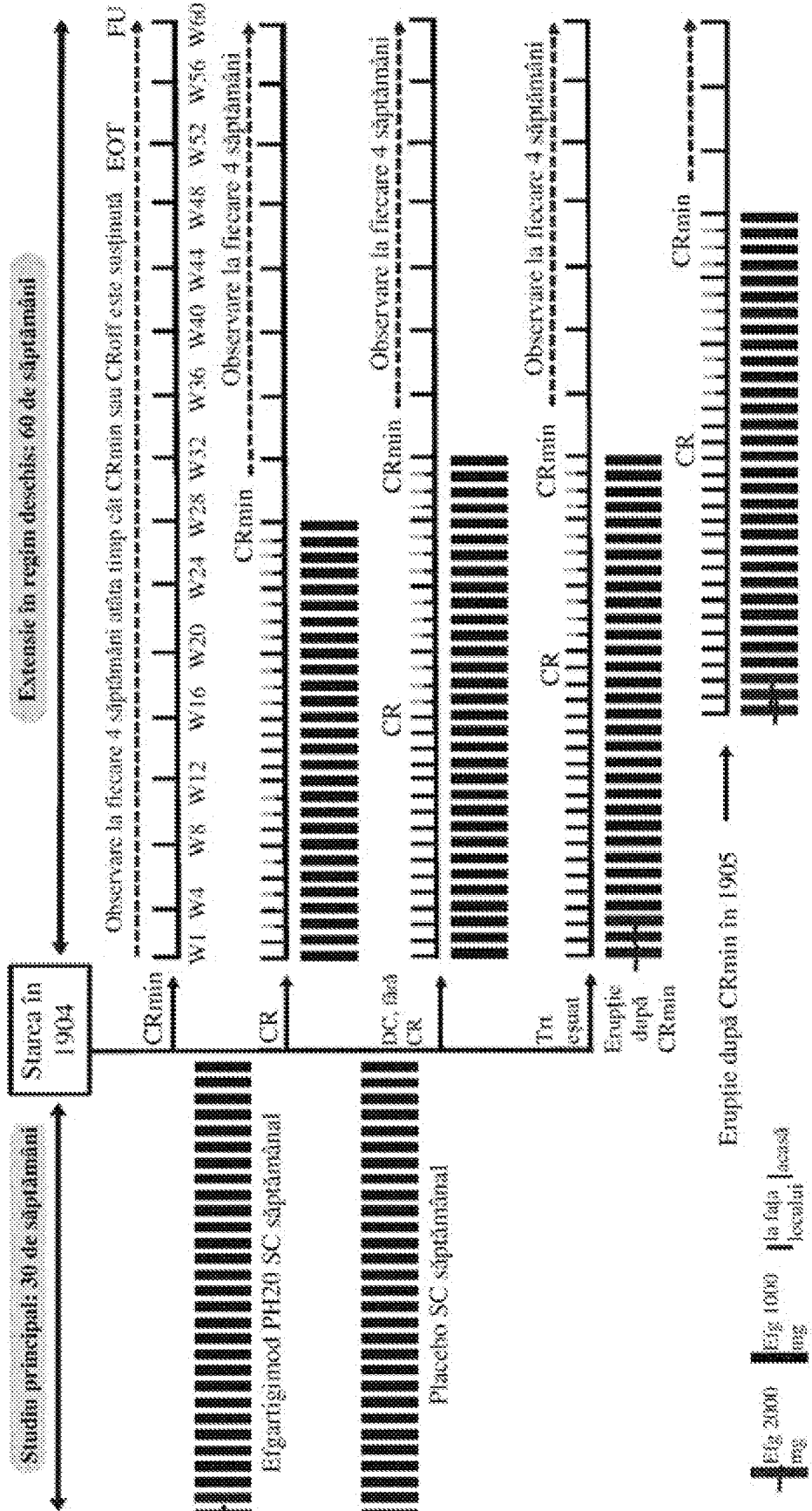
Studiu principal: 30 de săptămâni
Starea în 1904
Extensie în regim deschis: 60 de săptămâni
Observare la fiecare 4 săptămâni până când CRmin sau CRoff este susținută
EOT
FU
CRmin
W1 W4 W8 W12 W16 W20 W24 W28 W32 W36 W40 W44 W48 W52 W56 W60
CR
Observare la fiecare 4 săptămâni
CRmin
Efgartigimod PH20 SC săptămânal
DC, fără CR
CR
Observare la fiecare 4 săptămâni
CRmin
Placebo SC săptămânal
Fără eșuat
CR
Observare la fiecare 4 săptămâni
CRmin
Erupție după CRmin
Erupție după CRmin în 1905
CR
CRmin
Efg 2000 mg
Efg 1000 mg
La fața locului
La fața locului

Fig. 14