

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391370 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.07(22) Дата подачи заявки  
2021.11.05(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 21/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)

## (54) АНТИТЕЛА К FcRn И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/110,884; 63/137,972; 63/173,126;  
63/173,919; 63/174,423; 63/175,440;  
63/203,075; 63/203,077; 63/219,155(32) 2020.11.06; 2021.01.15; 2021.04.09;  
2021.04.12; 2021.04.13; 2021.04.15;  
2021.07.07; 2021.07.07; 2021.07.07

(33) US

(86) PCT/US2021/058188

(87) WO 2022/098955 2022.05.12

(71) Заявитель:  
МОМЕНТА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ,  
ИНК. (US)

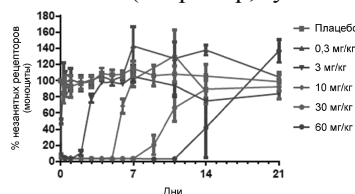
(72) Изобретатель:

Рамчандрен Синдху, Сунь Хун, Денни  
Уильям, Арройо Сантьяго, Лин  
Леона И., Лой Джоселин Х., Цзинь  
Цзяньхуа, Жувен Мария-Элена,  
Керхер Кит, Блэк Шон, Чжу Яовэй  
(US)

(74) Представитель:

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

(57) Описаны способы дозирования антител к человеческому неонатальному Fc-рецептору (FcRn). Антитела к FcRn используют, например, для стимуляции клиренса аутоантител у субъекта, для супрессии презентации антигена у субъекта, для блокирования иммунного ответа, например блокирования обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта, или для лечения иммунологических заболеваний (например, аутоиммунных заболеваний) у субъекта.



Сокращения: FcRn — неонатальный Fc-рецептор; CO — стандартное отклонение.

A1

202391370

202391370

A1

## АНТИТЕЛА К FcRn И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### 5 **ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/110,884, поданной 6 ноября 2020 г., предварительной заявке на патент США № 63/137,972, поданной 15 января 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/173,126, поданной 9 апреля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/173,919, поданной 12 апреля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/174,423, поданной 13 апреля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/175,440, поданной 15 апреля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/203,075, поданной 7 июля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/203,077, поданной 7 июля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/219,155, поданной 7 июля 2021 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Терапевтические белки, например терапевтические антитела, быстро стали клинически важным классом лекарственных средств для пациентов с иммунологическими заболеваниями. Многочисленные аутоиммунные и аллоиммунные заболевания опосредованы патогенными антителами. Существует потребность в новых способах лечения иммунологических заболеваний.

### 25 **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем описании представлены способы введения антител к человеческому неонатальному Fc-рецептору (FcRn). Антитела к FcRn используют, например, для стимуляции клиренса аутоантител у субъекта, для супрессии презентации антигена у субъекта, для блокирования иммунного ответа, например блокирования обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта, или для лечения иммунологических заболеваний (например, аутоиммунных заболеваний) у субъекта.

В настоящем документе описаны способы лечения различных расстройств, включающие внутривенное или подкожное введение субъекту дозы от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn, описанного в настоящем документе. Способы,

описанные в настоящем документе, могут включать начальное введение (например, нагрузочную или индукционную дозу) при первом уровне дозы с последующими введениями при другом или поддерживающем уровне дозы.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающие введение начальной  
5 нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1 с SEQ ID NO: 6,  
10 HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающие введение начальной  
нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с  
20 последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень аутоантител в сыворотке на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или  
уменьшения тяжести миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение  
30 субъекту начальной нагрузочной дозы от около 5 мг/кг до около 120 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn, при этом антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO:

8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело к FcRn для введения пациенту, страдающему от миастении гравис, причем антитело к FcRn вводят пациенту в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn; и антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

### ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

**ФИГ. 1** представляет собой график, показывающий среднее значение (СО) занятости рецепторов FcRn в циркулирующих моноцитах после однократных доз 0,3 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг M281.

**ФИГ. 2** представляет собой график, показывающий среднее значение (СО) уровней IgG в сыворотке после однократных доз 0,3 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг M281.

**ФИГ. 3А** и **3Б** представляют собой графики, показывающие среднее значение (СО) занятости рецепторов FcRn в моноцитах в когортах многократных нарастающих доз (MAD) 30 мг/кг (**ФИГ. 3А**) и 15 мг/кг (**ФИГ. 3Б**) в зависимости от количества введенных доз.

**ФИГ. 4А** и **4Б** представляют собой графики, показывающие среднее значение (СО) уровней IgG в сыворотке в когортах MAD 30 мг/кг (**ФИГ. 4А**) и 15 мг/кг (**ФИГ. 4Б**) в зависимости от количества введенных доз.

**ФИГ. 5А** и **5Б** представляют собой графики, показывающие результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования влияния различных доз M281 при введении 1 р./4 нед. (**ФИГ. 5А**) или 1 р./2 нед. (**ФИГ. 5Б**) на уровень IgG в сыворотке.

**ФИГ. 6** представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования влияния различных доз M281 на деятельность повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL) по сравнению с плацебо.



**ФИГ. 7А и 7Б** представляют собой графики, показывающие результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования влияния различных доз М281 на уровень IgG в сыворотке (**ФИГ. 7А**) и MG-ADL по сравнению с плацебо (**ФИГ. 7Б**).

5 **ФИГ. 8А и 8Б** представляют собой увеличенные изображения соответствующей неделям 1–4 части графиков на **ФИГ. 7А и 7Б**, показывающие результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования влияния различных доз М281 на уровень IgG в сыворотке (**ФИГ. 8А**) и MG-ADL по сравнению с плацебо (**ФИГ. 8Б**).

10 **ФИГ. 9** представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования влияния различных доз М281 на уровень сывороточного альбумина.

**ФИГ. 10** представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования снижения уровня IgG и улучшения MG-ADL при поддерживающих дозах 15 мг/кг и 30 мг/кг 1 р./2 нед. у взрослых пациентов с gMG.

**ФИГ. 11** представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования снижения уровня IgG и улучшения MG-ADL при нагрузочной дозе 30 мг/кг у взрослых пациентов с gMG.

20 **ФИГ. 12** представляет собой график, показывающий среднее значение ( $\pm$  СО) процентной доли от исходного уровня IgG с течением времени.

**ФИГ. 13** представляет собой график, показывающий арифметическое среднее значение ( $\pm$  СО) процентной доли от исходного уровня антитела, связывающегося с AChR, и IgG с течением времени.

25

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Определения

Используемые в настоящем документе термины в единственном числе означают «по меньшей мере один» или «один или более» за исключением случаев, когда иное явно определяется контекстом.

Используемый в настоящем документе термин «около» означает, что числовое значение является приблизительным и небольшие изменения не будут существенно влиять на практику описанных вариантов осуществления. Там, где используется числовое ограничение, за исключением случаев, когда иное определено контекстом,

«около» означает, что числовое значение может варьироваться на +/-10% и остается в пределах объема описанных вариантов осуществления. Кроме того, хотя значению может предшествовать термин «около», в настоящем документе также представлено точное значение, т. е. без термина «около».

5 Термин «антитело» в настоящем документе используется в широком смысле и охватывает разнообразные антительные структуры, включая, без ограничений, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и фрагменты антител, при условии, что они демонстрируют антигенсвязывающую активность в отношении FcRn.

10 Термин «фрагменты антитела» относится к части интактного антитела, включающей антигенсвязывающую или вариабельную область интактного антитела. Примеры фрагментов антитела включают в себя фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv, диатела, линейные антитела, одноцепочечные молекулы антитела и мультиспецифические антитела.

15 Используемый в настоящем документе термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое было извлечено и/или отделено от компонента среды клеток-хозяев, используемых для производства. Загрязняющие компоненты среды клеток-хозяев, используемых для производства, представляют собой материалы, которые будут мешать исследованиям, диагностическим или терапевтическим применениям антитела. Загрязняющие компоненты могут включать в себя ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В некоторых вариантах осуществления антитело очищают (1) до степени, превышающей 95% по массе антитела при определении, например, методом Лоури, а в некоторых вариантах осуществления до степени, превышающей 99% по массе; (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней

20 аминокислотной последовательности путем использования, например, секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности по данным электрофореза белков в полиакриламидном геле с использованием додецилсульфата натрия (ДСН-ПААГ) в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с использованием, например,

25 Кумасси синего или окрашивания серебром. Выделенное антитело включает в себя антитело *in situ* в рекомбинантных клетках. Однако, как правило, выделенное антитело будут получать с применением по меньшей мере одной стадии очистки.

30 Фармацевтический препарат выделенного антитела, как правило, содержит менее 250 ч/млн (например, менее 200 ч/млн, 150 ч/млн, 100 ч/млн) белков клетки-хозяина

(НСП) согласно определению с помощью анализа НСП на основе ИФА, проведенного в соответствии с рекомендациями, представленными в документе «Guidance for Industry» FDA.

Используемый в настоящем документе термин «исходный» в отношении количества, концентрации или уровня молекулы относится к количеству, концентрации или уровню молекулы до введения терапевтического средства (например, антитела), предложенного в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе термины «содержащий» (и любые формы слова «содержащий», такие как «содержать» и «содержит»), «имеющий» (и любые формы слова «имеющий», такие как «иметь» и «имеет»), «включающий в себя» (и любые формы выражения «включающий в себя», такие как «включать в себя в себя» и «включает в себя») или «включающий» (и любые формы слова «включающий», такие как «включать» и «включает») открыты или неограничены и не исключают дополнительных неперечисленных элементов или стадий способа. Можно также сказать, что любая стадия или композиция, в которых используется переходная фраза «содержит» или «содержащий», может также быть описана с переходной фазой «состоящий» или «состоит из».

Используемый в настоящем документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, т. е. индивидуальные антитела в популяции имеют одинаковую первичную последовательность за исключением возможных мутаций, происходящих по естественным причинам, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела обладают высокой специфичностью и направлены против одного антигенного сайта (т. е. эпитопа на человеческом FcRn). В отличие от препаратов поликлональных антител, которые, как правило, включают в себя различные антитела, направленные против различных эпитопов, каждое моноклональное антитело направлено против одного эпитопа на антигене. Определение «моноклональное» указывает на характеристику антитела, которое было получено из по существу гомогенной популяции антител, и не означает, что требуется продукция антитела каким-либо конкретным способом.

Используемые в настоящем документе термины «вариабельная область» и «вариабельный домен» относятся к участкам легкой и тяжелой цепей антитела, которые включают в себя аминокислотные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR, например, CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1,

CDR H2 и CDR H3) и каркасных областей (FR). В соответствии со способами, используемыми в настоящем описании, аминокислотные положения, присвоенные CDR и FR, определены по Кабату. При применении данной системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньше или больше дополнительных аминокислот, что соответствует укорочению или вставке в CDR (определенной ниже в настоящем документе) или FR (определенной ниже в настоящем документе) вариабельной области. Например, вариабельная область тяжелой цепи может включать в себя один вставленный остаток (т. е. остаток 52а по Кабату) после остатка 52 CDR H2 и вставленные остатки (например, остатки 82а, 82b и 82с и т. д. по Кабату) после остатка 82 FR тяжелой цепи. Нумерация остатков по Кабату может быть определена для данного антитела путем совмещения в гомологичных областях последовательности антитела с последовательностью, имеющей «стандартный» номер по Кабату.

Используемые в настоящем документе термины «определяющие комплементарность области» и «CDR» относятся к областям вариабельного домена антитела или вариабельной области, которые являются гипервариабельными по последовательности и/или образуют структурно определенные петли. CDR также известна как гипервариабельная область. Каждая вариабельная область легкой цепи и тяжелой цепи имеет три CDR. Вариабельная область легкой цепи содержит CDR L1, CDR L2 и CDR L3. Вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR H1, CDR H2 и CDR H3. Каждая CDR может включать в себя аминокислотные остатки из определяющей комплементарности области, определенной по Кабату (т. е. примерно остатки 24–34 (CDR L1), 50–56 (CDR L2) и 89–97 (CDR L3) в вариабельной области легкой цепи и примерно остатки 31–35 (CDR H1), 50–65 (CDR H2) и 95–102 (CDR H3) в вариабельной области тяжелой цепи.

Используемый в настоящем документе термин «FcRn» относится к неонатальному Fc-рецептору, который связывается с Fc-областью антитела IgG, например антитела IgG1. Примером FcRn является человеческий FcRn, имеющий идентификационный номер UniProt № P55899. Считается, что человеческий FcRn отвечает за поддержание периода полужизни IgG путем связывания и перемещения конститутивно интернализированных IgG обратно на клеточную поверхность для рециркуляции IgG.

Используемые в настоящем документе термины «аффинность» и «аффинность связывания» относятся к силе связывающего взаимодействия между двумя

молекулами. По существу аффинность связывания относится к силе полной суммы нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы и ее партнером по связыванию, таким как выделенное антитело и его мишень (например, выделенное антитело к FcRn и человеческий FcRn). Если не указано иное, термин «аффинность связывания» относится к характерной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1 : 1 между членами связывающейся пары. Аффинность связывания между двумя молекулами обычно описывают константой диссоциации ( $K_D$ ) или константой аффинности ( $K_A$ ). Две молекулы, которые имеют низкую аффинность связывания друг с другом, по существу медленно связываются, склонны легко диссоциировать и демонстрируют большую  $K_D$ . Две молекулы, которые имеют высокую аффинность связывания друг с другом, по существу легко связываются, склонны оставаться связанными дольше и демонстрируют меньшую  $K_D$ .

Используемый в настоящем документе термин «ингибировать связывание IgG с FcRn» относится к способности антитела к FcRn блокировать или ингибировать связывание IgG (например, IgG1) с человеческим FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn связывается с FcRn, например, в сайте человеческого FcRn, с которым связывается IgG. Таким образом, антитело к FcRn способно ингибировать связывание IgG (например, аутоантител субъекта) с FcRn. В некоторых вариантах осуществления молекула (например, антитело к FcRn настоящего описания) существенно или полностью ингибирует связывание с IgG. В некоторых вариантах осуществления связывание с IgG уменьшается на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или даже 100%.

Используемый в настоящем документе термин «ингибировать связывание патогенного антитела с FcRn» относится к способности антитела к FcRn блокировать или ингибировать связывание патогенного антитела (например, патогенного антитела IgG) с человеческим FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn связывается с FcRn, например, в сайте человеческого FcRn, с которым связывается патогенное антитело. Таким образом, антитело к FcRn способно ингибировать связывание патогенных антител (например, патогенных антител IgG) с FcRn. В некоторых вариантах осуществления молекула (например, антитело к FcRn) существенно или полностью ингибирует связывание с патогенными антителами. В некоторых вариантах осуществления связывание патогенных антител с FcRn уменьшается на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или даже 100%.

Используемый в настоящем документе термин «гидрофобная аминокислота» относится к аминокислоте, имеющей относительно низкую растворимость в воде. Гидрофобные аминокислоты включают в себя, без ограничений, лейцин, изолейцин, аланин, фенилаланин, валин и пролин. В некоторых вариантах осуществления гидрофобные аминокислоты в настоящем описании представляют собой аланин, лейцин, изолейцин и валин.

Используемый в настоящем документе термин «полярная аминокислота» относится к аминокислоте, имеющей в своей боковой цепи химическую полярность, индуцируемую атомами с другой электроотрицательностью. Полярность полярной аминокислоты зависит от электроотрицательности между атомами в боковой цепи аминокислоты и асимметрии структуры боковой цепи. Полярные аминокислоты включают в себя, без ограничений, серин, треонин, цистеин, метионин, тирозин, триптофан, аспарагин и глутамин. В некоторых вариантах осуществления полярные аминокислоты в настоящем описании представляют собой серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин и тирозин.

Используемый в настоящем документе термин «кислая аминокислота» относится к аминокислоте, боковая цепь которой содержит карбоксильно-кислотную группу, имеющую рКа от 3,5 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления кислые аминокислоты представляют собой аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту.

Используемый в настоящем документе термин «основная аминокислота» относится к аминокислоте, боковая цепь которой содержит аминогруппу, имеющую рКа от 9,5 до 13. В некоторых вариантах осуществления основные аминокислоты представляют собой гистидин, лизин и аргинин.

Используемый в настоящем документе термин «процент (%) идентичности» относится к процентному содержанию аминокислотных (или нуклеотидных) остатков последовательности-кандидата, например антитела к FcRn настоящего описания, которые идентичны аминокислотным (или нуклеотидным) остаткам эталонной последовательности, например антитела дикого типа к FcRn, после выравнивания последовательностей и введения гэпов при необходимости для достижения максимального процента идентичности (т. е. гэпы могут быть введены в одну или обе из последовательности-кандидата и эталонной последовательности для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности могут не рассматриваться в целях сравнения). Выравнивание с целью определения процента идентичности можно осуществлять различными способами, которые известны специалистам в данной

области, например, с использованием общедоступных компьютерных программ, таких как программное обеспечение BLAST, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения

5 максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности заданной последовательности-кандидата с или относительно заданной эталонной последовательности (что альтернативно можно сформулировать как то, что заданная последовательность-кандидат имеет или включает

10 в себя определенный процент идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности с или относительно заданной эталонной последовательности) рассчитывается следующим образом:

$$100 \times (\text{частное } A / B),$$

где А представляет собой количество аминокислотных (или нуклеотидных)

15 остатков, оцениваемых как идентичные при выравнивании последовательности-кандидата и эталонной последовательности, и где В представляет собой общее количество аминокислотных (или нуклеотидных) остатков в эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления, в которых длина последовательности-кандидата не равна длине эталонной последовательности, процент

20 идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности-кандидата с эталонной последовательностью не будет равен проценту идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) эталонной последовательности с последовательностью-кандидатом.

В конкретных вариантах осуществления эталонная последовательность,

25 выровненная для сравнения с последовательностью-кандидатом, может показать, что последовательность-кандидат демонстрирует идентичность от 50% до 100% по всей длине последовательности-кандидата или выбранного участка смежных аминокислотных (или нуклеотидных) остатков последовательности-кандидата. Длина последовательности-кандидата, выровненной для целей сравнения, составляет по

30 меньшей мере 30%, например по меньшей мере 40%, например по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% от длины эталонной последовательности. Когда положение в последовательности-кандидате занято тем же аминокислотным (или нуклеотидным) остатком, что и соответствующее положение в эталонной последовательности, то молекулы в этом положении являются идентичными.

Положение может быть изменено путем замены, делеции или вставки. Замена, делеция или вставка может содержать определенное количество аминокислот (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более). Если замена, делеция или вставка описывается как «не более чем  $n$  аминокислот», это означает, что замена, делеция или вставка содержит, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или  $n$  аминокислот. Количество замен, делеций или вставок может включать процентную долю от всей последовательности (например, 1%, 5%, 10%, 15%, 20% или более), причем количество замен, делеций или вставок изменяет 5%, 10%, 15%, 20% или более аминокислот во всей последовательности.

Используемый в настоящем документе термин «фетальное и неонатальное аллоиммунное и/или аутоиммунное расстройство» относится к иммунному расстройству у плода и/или новорожденного ребенка, которое вызвано трансплацентарным переносом материнских антител (например, патогенных материнских антител), направленных против антигенов плода и/или новорожденного ребенка. Например, антитела беременного субъекта (например, патогенные антитела) могут вступать в реакцию с антигенами плода (например, антигенами, унаследованными плодом от отца плода). В настоящем документе предложены примеры аллоиммунных и/или аутоиммунных расстройств у плода и новорожденного ребенка.

Используемый в настоящем документе термин «патогенное антитело» относится к антителу, которое вызывает одно или более иммунных заболеваний или расстройств у субъекта (например, беременного субъекта), у плода беременного субъекта и/или у новорожденного ребенка. В некоторых вариантах осуществления патогенные антитела представляют собой аутоантитела, продуцируемые у субъекта (например, беременного субъекта) против одного или более из собственных белков субъекта, что приводит к аутоиммунным заболеваниям или расстройствам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления патогенные антитела у беременного субъекта могут перемещаться через плаценту к плоду и реагировать против антигенов плода (например, антигенов, которые плод унаследовал от отца плода), что приводит, например, к аллоиммунным и/или аутоиммунным расстройствам у плода и новорожденного ребенка.

Используемый в настоящем документе термин «опосредованное антителом усиление вирусного заболевания» относится к вирусному заболеванию, при котором антитела могут способствовать проникновению вируса в клетки-хозяева, что приводит к увеличенному или усиленному инфицированию клеток. В некоторых вариантах



осуществления антитело может связываться с поверхностным белком вируса, и комплекс антитело/вирус может связываться с рецептором FcRn на клеточной поверхности посредством взаимодействия между антителом и рецептором.

Впоследствии комплекс антитело/вирус может интернализироваться в клетку.

5           Используемый в настоящем документе термин «гестационный возраст» описывает, как долго продолжается беременность. Гестационный возраст может быть выражен в неделях. Способы определения гестационного возраста известны в данной области (например, публикация Committee on Obstetric Practice American Institute of Ultrasound in Medicine Society for Maternal-Fetal Medicine, Committee Opinion. Number 10   700. May 2017;\_которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых случаях гестационный возраст может быть определен с помощью ультразвукового исследования, по количеству недель с первого дня последнего менструального периода (LMP) или их комбинаций.

          Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» 15   относится к лекарственному или фармацевтическому составу, который содержит активный ингредиент, а также один или более эксципиентов и разбавителей для обеспечения активного ингредиента, приемлемого для способа введения.

Фармацевтическая композиция настоящего описания включает в себя фармацевтически приемлемые компоненты, которые совместимы с антителом к FcRn. Фармацевтическая 20   композиция может быть в водной форме для внутривенного или подкожного введения или в форме таблетки или капсулы для перорального введения.

          Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» 25   относится к эксципиенту или разбавителю в фармацевтической композиции. Фармацевтически приемлемый носитель должен быть совместим с другими ингредиентами состава и не быть вредным для реципиента. В настоящем описании фармацевтически приемлемый носитель должен обеспечивать достаточную фармацевтическую стабильность для Fc-конструкта. Характер носителя отличается в зависимости от способа введения. Например, для внутривенного введения по существу используют носитель в виде водного раствора; для перорального введения по существу 30   используют твердый носитель.

          Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, например фармацевтической дозе, эффективному для индукции требуемого биологического эффекта у субъекта или пациента или для лечения пациента, имеющего состояние или расстройство, описанное в настоящем

документе. В контексте настоящего документа также следует понимать, что «терапевтически эффективное количество» можно интерпретировать как количество, дающее требуемый терапевтический эффект, принимаемое либо в одной дозе, либо в любой дозе или посредством любого пути введения, принимаемое отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами.

Используемый в настоящем документе термин «не более» относится к количеству, меньшему чем равное количество. Это может быть количество, выраженное целыми числами. Например, «не более двух замен» может относиться к 0, 1 или 2 заменам.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «лечить» относятся к уменьшению, снижению, снижению риска или уменьшению побочных эффектов конкретного заболевания или состояния. Уменьшение, снижение, снижение риска или снижение побочных эффектов указывается относительно субъекта, который не получал лечение, например относительно контрольной группы, исходного уровня или известного уровня или показателя в контрольной группе.

В настоящем документе описан способ введения антител к FcRn, например предпочтительно нипокалимаба. Способы могут включать введение нагрузочной дозы, после чего через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели следует начало введения еженедельно, один раз в две недели, каждые 3 недели или ежемесячно поддерживающей дозы, которая ниже, чем нагрузочная доза (например, дозы, которая составляет около 75%, около 50%, около 25%, около 20%, около 15%, около 10% или около 5% от нагрузочной дозы. Антитела можно относительно быстро, но при этом безопасно вводить в/в или подкожно.

## **I. Антитела к FcRn**

В настоящем документе описаны способы лечения различных расстройств, включающие инфузию дозы от около 5 мг/кг до около 120 мг/кг антитела к FcRn субъекту. В некоторых вариантах осуществления инфузия является внутривенной или подкожной.

В некоторых вариантах осуществления способ включает внутривенное введение начальной нагрузочной дозы, которая составляет около 60 мг/кг, с последующим внутривенным введением один раз в две недели поддерживающей дозы, которая составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления способ включает внутривенное введение начальной нагрузочной дозы, которая составляет около





составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления способ включает внутривенное введение начальной нагрузочной дозы, которая составляет около 30 мг/кг, с последующим ежемесячным подкожным введением поддерживающей дозы, которая составляет около 15 мг/кг.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой M281. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления M281 и нипокалимаб содержат одну и ту же аминокислотную последовательность. В некоторых вариантах осуществления M281 и нипокалимаб содержат одну и ту же аминокислотную  
10 последовательность тяжелой цепи и легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления M281 и нипокалимаб содержат одну и ту же аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи. Используемые в настоящем документе термины «M281» и «нипокалимаб» относятся к одному и тому же антителу и могут использоваться взаимозаменяемо. В  
15 предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой M281.

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой M281 и содержит или состоит из: легкой цепи, содержащей или состоящей из последовательности:

20 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPS  
GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKA  
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN  
NKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1); и  
тяжелой цепи, содержащей или состоящей из последовательности:

25 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
SGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
30 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
NO: 2).

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn имеет: (a) последовательность легкой цепи, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 1, причем LCDR1 содержит последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), LCDR2 содержит последовательность GDSE  
 5 (SEQ ID NO: 4), LCDR3 содержит последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5); и (b) последовательность тяжелой цепи, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 2, при этом HCDR1 содержит последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 6), HCDR2 содержит последовательность SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 7) и HCDR3 содержит последовательность LAIGDSY  
 10 (SEQ ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична:

15 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQHPGKAPKLMYGDSE  
 GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 9). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит LCDR1, имеющую последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), LCDR2, имеющую последовательность GDSE (SEQ ID NO: 4), LCDR3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5).

20 В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична:

25 EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGS  
 QTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMV  
 TVSS (SEQ ID NO: 10). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HCDR1, имеющую последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 6), HCDR2, имеющую последовательность SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 7), и HCDR3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

30 В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую цепь и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и при этом легкая цепь содержит LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%

идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

Антитела, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать аминокислотные замены, добавления и/или делеции за пределами CDR (т. е. в каркасных областях (FR)). Аминокислотная замена, добавление и/или делеция могут представлять собой замену, добавление и/или делецию одной или более аминокислот

(например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более). Аминокислотная замена, добавление и/или делеция могут представлять собой замену, добавление и/или делецию восьми или менее, семи или менее, шести или менее, пяти или менее, четырех или менее, трех или менее или двух или менее отдельных аминокислот.

5 В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем документе, могут включать в себя аминокислотные замены, добавления и/или делеции в константных областях (например, в Fc-области) антитела, которые, например, приводят к снижению эффекторной функции, например снижению комплемент-зависимого цитолиза (CDC), антителозависимого клеточно-опосредованного цитолиза 10 (ADCC) и/или антителозависимого клеточно-опосредованного фагоцитоза (ADCP) и/или снижению В-клеточного уничтожения. Константные области не участвуют напрямую в связывании антитела со своей мишенью, но выполняют различные эффекторные функции, такие как влияние на участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности. В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в 15 настоящем документе, характеризуются пониженным связыванием (т. е. отсутствием связывания) с человеческим фактором комплемента C1q и/или человеческим Fc-рецептором на натуральных киллерных (NK) клетках. В других вариантах осуществления антитела характеризуются пониженным связыванием (т. е. отсутствием связывания) с человеческим FcγRI, FcγRIIA и/или FcγRIIIA. Чтобы изменить или 20 уменьшить антителозависимую эффекторную функцию, такую как CDC, ADCC, ADCP и/или В-клеточное уничтожение, антитела, описанные в настоящем документе, могут принадлежать к классу IgG и содержать одну или более аминокислотных замен E233, L234, G236, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331 и/или P329 (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых вариантах осуществления 25 антитела, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234A/L235A или D265A/N297A (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем документе, содержат аспарагин (N) в положении 297 (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn, описанное в настоящем документе, является 30 агликозилированным в положении 297 (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых случаях антитело к FcRn, описанное в настоящем документе, не содержит N в положении 297 (нумерация ЕС) в любой из SEQ ID NO: 2 и 23–26, так что антитело является агликозилированным в этом положении. Полученное лишенное эффекторной функции антитело демонстрирует очень малое связывание с комплементом или Fc-



рецепторами (т. е. связывание с комплементом C1q), что указывает на низкий потенциал CDC.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn, описанное в настоящем документе, содержит LCDR1, имеющую последовательность  
 5 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), LCDR2, имеющую последовательность  
 GDSERPS (SEQ ID NO: 4), LCDR3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5), HCDR1, имеющую последовательность NYAMG (SEQ ID NO: 12), HCDR2, имеющую последовательность SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO: 14), и HCDR3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

10 В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn, описанное в настоящем документе, содержит LCDR1, имеющую последовательность  
 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), LCDR2, имеющую последовательность  
 GDSERPS (SEQ ID NO: 4), LCDR3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5), HCDR1, имеющую последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 6), HCDR2,  
 15 имеющую последовательность SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO: 15), и HCDR3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления легкая цепь выделенного антитела к FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности

20 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к  
 25 FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGS  
 SGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 30 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 23).

В других вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24).

В других вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 25).

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE

VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 26).

5 В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую  
 цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая на по  
 меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

10 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNL VSWYQQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);  
 и тяжелая цепь содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%,  
 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

15 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGS  
 SGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 20 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 23).

25 В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую  
 цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая на по  
 меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

30 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNL VSWYQQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);  
 и тяжелая цепь содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%,  
 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 SGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV

HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 5 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 24).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую  
 цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая на по  
 меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

10 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

и тяжелая цепь содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%,  
 15 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 SGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 20 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 25).

25 В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую  
 цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая на по  
 меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

30 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

и тяжелая цепь содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%,  
 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 SGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 5 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 26).

10 В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к  
 FcRn содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%,  
 98%, 99% или 100% идентична любой из последовательностей SEQ ID NO: 23–26. В  
 других вариантах осуществления легкая цепь выделенного антитела к FcRn содержит  
 последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или  
 15 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь выделенного антитела к  
 FcRn содержит последовательность, имеющую не более 5, 4, 3, 2 или 1 отдельной  
 аминокислотной замены относительно аминокислотной последовательности SEQ ID  
 NO: 2. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь выделенного антитела к  
 20 FcRn содержит последовательность, имеющую не более 5, 4, 3, 2 или 1 отдельной  
 аминокислотной замены относительно последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn включает в  
 себя аминокислотную замену N297A относительно любой из последовательностей SEQ  
 ID NO: 2 (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых вариантах  
 25 осуществления выделенное антитело к FcRn включает в себя аспарагин (N) в  
 положении 297 относительно любой из последовательностей SEQ ID NO: 2 (нумерация  
 в соответствии с системой ЕС).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn  
 дополнительно включает в себя аминокислотные замены D355E и L357M относительно  
 30 любой из последовательностей SEQ ID NO: 2. (Нумерация в соответствии с системой  
 ЕС).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn не содержит  
 С-концевой лизин в остатке 446 относительно последовательности SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из последовательности

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 5 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

и тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGS  
 SGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 10 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP  
 15 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 23).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDS  
 20 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQ  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

и тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 25 SGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 30 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 24).

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGG  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

5 и тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 SGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 10 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
 NO: 25).

15 В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к FcRn имеет легкую  
 цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из последовательности

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKLMYIGDS  
 ERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGG  
 PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK  
 20 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

и тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGA  
 SGGQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQG  
 TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 25 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID

30 NO: 26).

Без ограничений, накладываемых какой-либо конкретной теорией, считается, что  
 антитела к FcRn конкурируют с и ингибируют связывание IgG с человеческим FcRn.  
 Картирование эпитопа с помощью водород-дейтериевого обмена антител указывает на  
 то, что антитела связываются с эпитопом на FcRn, расположенном на и/или смежно с

интерфейсом взаимодействия Fc-FcRn, и это указывает на то, что антитела блокируют связывание IgG с FcRn путем прямого ингибирования. Кроме того, выявленный картированием эпитопа связывающий сайт удален от альбумин-связывающего сайта FcRn. Соответственно, связывание с сывороточным альбумином не должно  
5 ингибироваться и уровни сывороточного альбумина не должны снижаться на более чем около 35%, 30% или 25%.

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод. RVT-1401 (также упоминаемый как HL161BKN) описан в тексте  
10 WO2020097099, розаноликсизумаб описан в WO2014019727 и эфгартигимод (ARGX-113) описан в WO2015100299, каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой биоаналог любого из антител к FcRn, предложенных в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn  
15 представляет собой нипокалимаб.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домен антитела не является фукозилированным. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, Fc-домен антитела не является гликозилированным. В  
20 некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело не обладает эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело представляет собой антитело IgG1.

## **II. Ингибирование FcRn**

FcRn представляет собой трансмембранный белок типа I, который функционирует как связывающий IgG и сывороточный альбумин внутриклеточный белок  
25 везикулярного транспорта. FcRn экспрессируется в эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках просветов органов, гепатоцитах, подоцитах, гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и NK-клетках, но не на В- или Т-клетках. FcRn поддерживает период полужизни IgG путем связывания и перемещения конститутивно интернализированных IgG обратно на клеточную поверхность. Связывание обоих из Fc и сывороточного альбумина с FcRn происходит в ранней эндосоме при pH 6,0 с последующей сортировкой FcRn в везикулы, которые  
30 транспортируют FcRn-связанный IgG или альбумин обратно на клеточную



поверхность, где FcRn быстро высвобождает IgG или альбумин при pH 7,4. Этот цикл перемещения поддерживает период полужизни IgG и альбумина как путем возвращения обоих в кровотоки, так и путем предотвращения перемещения в лизосомы для расщепления. FcRn также захватывает интернализированный Fc IgG в

5 эпителиальных клетках и двунаправленно переносит их к противоположным апикальной или базолатеральной мембранам. Эта функция позволяет IgG перемещаться в просвет органов, например в желудочно-кишечный тракт, или обеспечивает транспорт IgG или комплексов IgG-антиген из просвета в сосуды или лимфоидные ткани в стромальных слоях.

10 Чтобы исследовать вклад FcRn в гомеостаз IgG, путем генной инженерии были сконструированы мыши, у которых части легкой и тяжелой цепей FcRn были «нокаутированы» таким образом, чтобы эти белки не экспрессировались (Junghans et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5512, 1996). У этих мышей период полужизни в сыворотке и концентрации IgG были резко снижены, что указывает на FcRn-зависимый

15 механизм гомеостаза IgG. Исследования на моделях грызунов, такие как описанное выше, позволяют предположить, что блокировка FcRn может увеличивать катаболизм IgG, включая патогенные аутоантитела, тем самым ингибируя развитие заболевания (например, аутоиммунного заболевания). FcRn также может вносить вклад в презентацию антигена путем перемещения иммунных комплексов в компартменты

20 расщепления и загрузки на MHC антигена.

В настоящем описании предложены выделенные антитела к FcRn, которые связываются с человеческим FcRn с высокой аффинностью. Антитела к FcRn конкурируют с и эффективно ингибируют связывание других антител к FcRn (например, IgG, аутоантител IgG) с FcRn, тем самым увеличивая катаболизм и

25 уменьшая период полужизни других антител к FcRn (например, IgG, аутоантител IgG). Антитела к FcRn можно использовать в способе лечения или облегчения обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта, например иммунного ответа, вызванного аутоантителами, при аутоиммунном заболевании.

30 Плацентарный перенос материнских антител IgG к плоду является важным FcRn-зависимым механизмом, который обеспечивает защиту новорожденного ребенка, в то время как его/ее гуморальный ответ является неэффективным. Во время внутриутробной жизни FcRn в синцитиотрофобластных слоях плаценты отвечает за перенос антител IgG матери к плоду. Патогенные материнские антитела (например,

патогенные материнские антитела IgG) также могут пересекать плаценту путем связывания с FcRn и вызывать аллоиммунные расстройства и/или аутоиммунные расстройства у плода и у новорожденного ребенка. В некоторых вариантах осуществления патогенные антитела у беременного субъекта вызывают фетальное и неонатальное аллоиммунное и/или аутоиммунное расстройство у плода беременного субъекта. Антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, могут конкурировать с и ингибировать связывание материнских патогенных антител (например, материнских патогенных антител IgG) с FcRn, тем самым увеличивая катаболизм и уменьшая период полужизни этих патогенных антител.

10 В настоящем описании предложены выделенные антитела к FcRn, которые связываются с человеческим FcRn. Антитела к FcRn могут конкурировать с и ингибировать связывание других антител к FcRn (например, IgG, аутоантител IgG) с FcRn, тем самым увеличивая катаболизм и уменьшая период полужизни других антител к FcRn (например, IgG, аутоантител IgG). Антитела к FcRn можно  
15 использовать в способе лечения или облегчения обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта, например иммунного ответа, вызванного аутоантителами, при аутоиммунном заболевании. Уменьшение иммунного ответа может быть описано как уменьшение иммунного ответа относительно субъекта, который не получает лечение (например, субъекта из контрольной группы). Антитела к  
20 FcRn можно также применять в способах снижения транспорта патогенных антител (например, транспорта материнских патогенных антител IgG) через плаценту беременного субъекта, увеличения катаболизма патогенных антител у беременного субъекта и лечения опосредованного антителом усиления вирусного заболевания у плода или новорожденного ребенка путем введения беременному субъекту  
25 выделенного антитела, которое связывается с человеческим FcRn. Уменьшение транспорта патогенных антител через плаценту беременного субъекта может быть описано как снижение транспорта патогенных антител относительно субъекта, который не получает лечение (например, субъекта из контрольной группы). В другом аспекте описание относится к способу лечения опосредованного антителом усиления вирусного  
30 заболевания у плода или новорожденного ребенка, причем способ включает, состоит из или по существу состоит из введения антитела, описанного в настоящем документе, беременному субъекту, при этом антитело содержит, состоит из или по существу состоит из: легкой цепи и тяжелой цепи, причем легкая цепь содержит, состоит из или по существу состоит из последовательности SEQ ID NO: 1; и тяжелая цепь содержит,

состоит из или по существу состоит из последовательности SEQ ID NO: 2. В другом аспекте описание относится к способу лечения опосредованного антителом усиления вирусного заболевания у плода или новорожденного ребенка, причем способ включает, состоит из или по существу состоит из введения антитела беременному субъекту, при этом антитело содержит, состоит из или по существу состоит из: легкой цепи и тяжелой цепи, причем легкая цепь содержит, состоит из или по существу состоит из последовательности, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1; и тяжелая цепь содержит, состоит из или по существу состоит из последовательности, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 2.

### **III. Векторы, клетки-хозяева и продукция антител**

Антитела к FcRn могут быть получены из клетки-хозяина. Клеткой-хозяином называют носитель, который включает в себя необходимые клеточные компоненты, например органеллы, необходимые для экспрессии полипептидов и конструктов, описанных в настоящем документе, из их соответствующих нуклеиновых кислот. Нуклеиновые кислоты могут быть включены в полинуклеотидные векторы, которые могут быть введены в клетку-хозяина традиционными методиками, известными в данной области (например, трансформацией, трансфекцией, электропорацией, кальций-фосфатной преципитацией, прямой микроинъекцией, инфекцией и т. д.). Выбор полинуклеотидного вектора частично зависит от используемых клеток-хозяев. По существу клетки-хозяева имеют либо прокариотическое (например, бактериальное), либо эукариотическое (например, от млекопитающего) происхождение.

#### *Конструирование полинуклеотидного вектора и клетки-хозяева*

Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность антитела к FcRn, может быть получена различными способами, известными в данной области. Эти способы включают, без ограничений, олигонуклеотид-опосредованный (или сайт-направленный) мутагенез и ПЦР-мутагенез. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело к FcRn, может быть получена с использованием стандартных методик, например синтеза генов. Альтернативно в молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело к FcRn дикого типа, можно вводить мутации, чтобы оно содержало специфические аминокислотные замены, с использованием стандартных методик в данной области, например мутагенеза

QuikChange™. Молекулы нуклеиновых кислот могут быть синтезированы с применением синтезатора нуклеотидов или методик ПЦР.

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие антитела к FcRn, могут быть вставлены в вектор, способный реплицировать и экспрессировать молекулы нуклеиновой кислоты в прокариотических или эукариотических клетках-хозяевах. Для целей настоящего описания можно использовать множество векторов, доступных в данной области. Каждый вектор может содержать различные компоненты, которые могут быть скорректированы и оптимизированы для совместимости с конкретной клеткой-хозяином. Например, компоненты вектора могут включать в себя, без ограничений: точку начала репликации, ген селективного маркера, промотор, сайт связывания с рибосомой, сигнальную последовательность, нуклеотидную последовательность, кодирующую интересующий белок, и последовательность терминации транскрипции.

В некоторых вариантах осуществления в качестве клеток-хозяев для настоящего описания используют клетки млекопитающих. Примеры типов клеток млекопитающих включают в себя, без ограничений, эмбриональные почечные клетки человека (НЕК) (например, НЕК293, НЕК 293F), клетки яичника китайского хомячка (СНО), клетки HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NS0, Sp2/0, VERY, ВНК, MDCK, W138, BT483, Hs578T, НТВ2, BT20, T47D, NS0 (линию клеток мышшиной миеломы, которые эндогенно не продуцируют никакие цепи иммуноглобулина), CRL7030 и HsS78Bst. В других вариантах осуществления в качестве клеток-хозяев для настоящего описания используют клетки *E. coli*. Примеры штаммов *E. coli* включают в себя, без ограничений, *E. coli* 294 (ATCC® 31,446), *E. coli* λ 1776 (ATCC® 31,537), *E. coli* BL21 (DE3) (ATCC® ВАА-1025) и *E. coli* RV308 (ATCC® 31,608). Различные клетки-хозяева обладают характерными и специфическими механизмами пост-трансляционного процессинга и модификации продуцируемых белков. Соответствующие штаммы клеток или системы организма-хозяина можно выбрать для обеспечения правильной модификации и процессинга экспрессированного антитела к FcRn. Описанные выше экспрессионные векторы могут быть введены в соответствующие клетки-хозяева с использованием традиционных методик, например трансформации, трансфекции, электропорации, кальций-фосфатной преципитации и прямой микроинъекции. После введения векторов в клетки-хозяева для продуцирования белка клетки-хозяева культивируют в традиционной питательной среде, модифицированной надлежащим образом, для индуцирования промоторов, выбора трансформантов или амплификации генов,

кодирующих требуемые последовательности. Способы экспрессии терапевтических белков известны в данной области, см., например, Paulina Balbas, Argelia Lorence (eds.) *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press; 2nd ed. 2004 (July 20, 2004) и Vladimir Voynov and Justin A. Caravella (eds.) *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 2nd ed. 2012 (June 28, 2012).

#### *Продукция, извлечение и очистка белков*

Клетки-хозяева, используемые для продуцирования антител к FcRn, можно выращивать в среде, известной в данной области и приемлемой для культивирования выбранных клеток-хозяев. Примеры приемлемой среды для клеток-хозяев млекопитающих включают в себя минимальную питательную среду (MEM), модифицированную Дульбекко среду Игла (DMEM), среду для экспрессии Expi293™, DMEM с добавлением эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и RPMI-1640. Примеры приемлемых сред для бактериальных клеток-хозяев включают в себя бульон Луриа (LB) плюс необходимые добавки, такие как селекционный агент, например ампициллин. Клетки-хозяева культивируют при приемлемых температурах, например от около 20 °C до около 39 °C, например от 25 °C до около 37 °C, около 37 °C, и уровнях CO<sub>2</sub>, например от 5 до 10% (около 8%). Значение pH среды по существу составляет от около 6,8 до 7,4, например 7,0, в зависимости главным образом от организма-хозяина. При использовании в экспрессионном векторе настоящего описания индуцируемого промотора экспрессию белка индуцируют в условиях, приемлемых для активации промотора.

Выделение белка, как правило, происходит с разрушением клетки-хозяина по существу с помощью таких средств, как осмотический шок, ультразвуковая обработка или лизис. После разрушения клеток остатки клеток можно удалить путем центрифугирования или фильтрации. Белки могут быть дополнительно очищены. Антитело к FcRn может быть очищено любым способом, известным в области очистки белка, например с помощью аффинной хроматографии с белком А, другой хроматографии (например, ионообменной, аффинной и эксклюзионной колоночной хроматографии), центрифугирования, дифференциальной растворимости или любой другой стандартной методики очистки белков. В некоторых случаях антитело к FcRn может быть конъюгировано с маркерными последовательностями, такими как пептид, для облегчения очистки. Примером маркерной аминокислотной последовательности является гексагистидиновый пептид (His-метка), который связывается с

функционализированной никелем аффинной колонкой с микромолярной аффинностью. Другие пептидные метки, используемые для очистки, включают в себя, без ограничений, метку гемагглютинин «НА», которая соответствует эпитопу, полученному из гемагглютининового белка гриппа.

5           Альтернативно антитела к FcRn могут продуцироваться клетками субъекта (например, человека), например, в контексте терапии путем введения вектора (например, ретровирусного вектора, аденовирусного вектора, поксвирусного вектора (например, вакцинного вирусного вектора, такого как модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA)), аденоассоциированного вирусного вектора и альфа-  
10 вирусного вектора), содержащего молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело к FcRn настоящего описания. Вектор, попав внутрь клетки субъекта (например, путем трансформации, трансфекции, электропорации, кальций-фосфатной преципитации, прямой микроинъекции, инфекции и т. д.), будет способствовать экспрессии антитела к FcRn, которое затем секретируется из клетки. Если требуемым  
15 результатом является лечение заболевания или расстройства, никаких дополнительных действий может не требоваться. Если требуется сбор белка, то у субъекта могут брать кровь и выделять белок из крови способами, известными в данной области.

#### **IV           Фармацевтические композиции и препараты**

Композиция для инфузии представляет собой водную композицию, которая  
20 является физиологически совместимой (например, буферизованной до физиологического pH и по существу изотонической). Композиция может включать в себя, например: хлорид натрия, трегалозу и поверхностно-активное вещество полисорбат (PS) 80 и буферные агенты. Композиция может включать в себя оба из ионного стабилизатора-осмолита (хлорида натрия) и неионного стабилизатора-  
25 осмолита (трегалозы).

В определенных вариантах осуществления приемлемый состав может включать в себя около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл,  
30 буферизованных при pH 6,5. В определенных вариантах осуществления подходящий состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при pH 6,6 или pH 6,5. В определенных вариантах

осуществления приемлемый состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 5 до рН 8. В определенных вариантах осуществления приемлемый состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 5 до рН 7. В определенных вариантах осуществления подходящий состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 6 до рН 7.

В настоящем описании представлены фармацевтические композиции, которые включают в себя одно или более антител к FcRn, описанных в настоящем документе. Помимо терапевтически эффективного количества антитела фармацевтические композиции могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, которые могут быть приготовлены способами, известными специалистам в данной области.

Приемлемые носители и эксципиенты в фармацевтических композициях являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. Приемлемые носители и эксципиенты могут включать в себя буферы, антиоксиданты, консерванты, полимеры, аминокислоты и углеводы. Фармацевтические композиции можно вводить парентерально в форме инъекционного состава. Фармацевтические композиции для инъекций могут быть приготовлены с использованием стерильного раствора или любой фармацевтически приемлемой жидкости в качестве несущей среды. Фармацевтически приемлемые несущие среды включают в себя, без ограничений, стерильную воду, физиологический раствор и среду для культивирования клеток (например, модифицированную Дульбекко среду Игла (DMEM),  $\alpha$ -модифицированную среду Игла ( $\alpha$ -MEM), среду F-12). Способы приготовления состава известны в данной области, см., например,

Banga (ed.) *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery Systems* (2nd ed.) Taylor & Francis Group, CRC Press (2006).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно или подкожно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно, внутримышечно или внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием инфузионной помпы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием автоматического инжектора. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием инжектора патч-помпы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием носимого инжектора. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием помпы Sorrel™. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием помпы, такой как описанные в патенте США № 9,943,642, который полностью включен в настоящий документ.

В некоторых вариантах осуществления составы могут быть получены с различными концентрациями хлорида натрия, трегалозы и поверхностно-активного вещества полисорбата (PS) 80, буферных агентов и буферизованы при разных pH (pH от 5 до 8, pH от 6 до 7 или pH от 5 до 7). В некоторых вариантах осуществления композиции включают в себя оба из ионного стабилизатора-осмолита (хлорида натрия) и неионного стабилизатора-осмолита (трегалозы). Стабильность составов и композиций можно оценивать с течением времени по внешнему виду, pH, концентрации белка, размерной чистоте, распределению заряда и термостабильности. Эти параметры стабильности могут быть измерены аналитическими методами, включая pH, спектроскопию в УФ-видимом диапазоне, эксклюзионную хроматографию, ионообменную хроматографию, CE-SDS и дифференциальную сканирующую калориметрию.

Композиция для инфузии может представлять собой водную композицию, которая является физиологически совместимой (например, буферизованной до физиологического pH и по существу изотонической). Композиция может включать в себя, например: хлорид натрия, трегалозу и поверхностно-активное вещество полисорбат (PS) 80 и буферные агенты. Композиция может включать в себя оба из ионного стабилизатора-осмолита (хлорида натрия) и неионного стабилизатора-осмолита (трегалозы).



В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 10 до около 60 мг/мл антитела, описанного в настоящем документе, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80. В определенных вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления концентрация антитела, описанного в настоящем документе, при внутривенной инфузии составляет от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация антитела, описанного в настоящем документе, при подкожной инфузии составляет от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления подходящий состав может включать в себя около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при pH 6,5. В определенных вариантах осуществления подходящий состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при pH 6,6 или pH 6,5. Стабильность вышеупомянутых двух составов может быть дополнительно протестирована в присутствии выбранных механических, термических и химических стрессовых воздействий. В некоторых вариантах осуществления стабильность композиции может сохраняться в течение более 30 месяцев для состава, содержащего около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при pH 6,5. В различных вариантах осуществления составы могут содержать около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы и антитело, описанное в настоящем документе, буферизованных при pH 6,5 с различными количествами полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит: антитело, описанное в настоящем документе, содержащее до 5 отдельных аминокислотных вставок, замен или делеций, в концентрации около 10 мг/мл или 30 мг/мл, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата

натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,10% масс./об. до около 0,005% масс./об.

полисорбата 80, буферизованных при рН 6,5. В некоторых вариантах осуществления подходящий состав может включать в себя около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 5 до рН 8. В определенных вариантах осуществления приемлемый состав может включать в себя около 25 мМ сукцината натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 5 до рН 7. В некоторых вариантах осуществления стабильность композиции может сохраняться в течение более 30 месяцев для состава, содержащего около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 6 до рН 7. В некоторых вариантах осуществления стабильность композиции может сохраняться в течение более 30 месяцев для состава, содержащего около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы, около 0,01% полисорбата (PS) 80 и антитело, описанное в настоящем документе, в концентрации около 10 мг/мл, около 15 мг/мл или около 30 мг/мл, буферизованных при от рН 5 до рН 8. В различных вариантах осуществления составы могут содержать около 25 мМ фосфата натрия, около 25 мМ хлорида натрия, около 90,5 мг/мл трегалозы и антитело, описанное в настоящем документе, буферизованных при от рН 5 до рН 8, от рН 6 до рН 7, от рН 5 до рН 7, с различными количествами полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит: антитело, описанное в настоящем документе, содержащее до 5 отдельных аминокислотных вставок, замен или делеций, в концентрации около 10 мг/мл или 30 мг/мл, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,10% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80, буферизованных при от рН 5 до рН 8 или от рН 5 до рН 7.

#### **V. Пути введения, дозировка и введение**

Фармацевтические композиции, которые содержат одно или более антител к FcRn в качестве терапевтических белков, могут быть подобраны по составу для

внутривенного или подкожного введения. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит нипокалимаб.

В настоящем документе описаны способы лечения различных расстройств, включающие внутривенное или подкожное введение субъекту дозы от около 5 мг/кг до  
5 около 120 мг/кг антитела к FcRn, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет  
10 собой нипокалимаб. Способы, описанные в настоящем документе, включают начальное введение (например, нагрузочную или индукционную дозу) при первом уровне дозы с последующими введениями при другом или поддерживающем уровне дозы.

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет от около 5 мг/кг до около 120 мг/кг, с  
15 последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, с последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы от около 5 мг/кг до около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в  
20 начальной нагрузочной дозе, которая составляет около 60 мг/кг, с последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет около 60 мг/кг, с последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело  
25 к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет около 30 мг/кг, с последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет около 30 мг/кг, с последующим введением один раз в две недели поддерживающей дозы около 15 мг/кг. В некоторых вариантах  
30 осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет от около 5 мг/кг до около 120 мг/кг, с последующим введением поддерживающей дозы от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, с последующим введением



вариантах осуществления антитело к FcRn предпочтительно представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления начальную нагрузочную дозу вводят внутривенно, а поддерживающую дозу вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn взрослому субъекту или пациенту. Термины «взрослый субъект» или «взрослый пациент» могут использоваться взаимозаменяемо. Взрослый субъект в настоящем документе представляет собой субъекта в возрасте 18 лет или старше, например, в определенных вариантах осуществления взрослый субъект находится в возрасте 18–100 лет, 19–90 лет, например по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 лет.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn субъекту или пациенту детского возраста. Термины «субъект детского возраста» или «пациент детского возраста» могут использоваться взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста находится в возрасте менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от около 12 до менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте до около 12 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте менее 12 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от 2 до 12 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста представляет собой пациента подросткового возраста. В некоторых вариантах осуществления пациент подросткового возраста находится в возрасте от 12 до менее 18 лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной дозе, которая составляет 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной дозе, которая составляет 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 5 мг/кг, около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе, равной или составляющей около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело

вводят в однократной дозе или в начальной нагрузочной дозе и поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза и поддерживающая доза представляют собой одну и ту же дозу. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза и поддерживающая доза не представляют собой одну и ту же дозу. В предпочтительных вариантах осуществления нагрузочная доза больше поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе около 5 мг/кг, около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе около 30 мг/кг и поддерживающую дозу — в дозе около 15 мг/кг. В предпочтительных вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 30 мг/кг, а поддерживающую дозу — в дозе 15 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение нагрузочной дозы, которая снижает уровень IgG в сыворотке на от по меньшей мере 65% до по меньшей мере 85% по сравнению с исходным уровнем. Способы могут включать введение нагрузочной дозы, которая снижает уровень IgG в сыворотке на от по меньшей мере 36% до по меньшей мере 64% по сравнению с исходным уровнем. Способы могут включать в себя введение нагрузочной дозы, которая снижает уровень IgG в сыворотке на от по меньшей мере 15% до по меньшей мере 35% по сравнению с исходным уровнем. Нагрузочная доза снижает уровни IgG на от по меньшей мере 20% до по меньшей мере 35% (например,

на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 25%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 35%) относительно исходного уровня в течение первого периода лечения от около 1 недели до около 2 недель.

За нагрузочной дозой может следовать поддерживающая доза, которая составляет  
5 около 75%, около 50%, около 25%, около 20%, около 15%, около 10% или около 5% от  
нагрузочной дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу  
вводят каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели. Поддерживающая доза  
поддерживает уровни IgG в сыворотке на пониженном уровне относительно исходного  
10 уровня (например, поддерживает уровень IgG в сыворотке на уровне, который  
составляет от по меньшей мере 65% до по меньшей мере 85%, от по меньшей мере 36%  
до по меньшей мере 64% или от по меньшей мере 15% до по меньшей мере 35%  
относительно исходного уровня). Способ введения поддерживающей дозы в  
определенных вариантах осуществления поддерживает уровень IgG в сыворотке на  
уровне, который составляет от по меньшей мере 20% до по меньшей мере 35%  
15 (например, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по  
меньшей мере 35%) относительно исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет  
60 мг/кг с введением внутривенно и сопровождается внутривенным введением один раз  
в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели,  
20 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная  
доза составляет 60 мг/кг с введением внутривенно и сопровождается внутривенным  
введением один раз в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 30 мг/кг через  
1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления  
25 начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с введением внутривенно и  
сопровождается внутривенным введением один раз в две недели (1 р./2 нед.)  
поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В  
некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с  
введением внутривенно и сопровождается внутривенным введением один раз в две  
недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели  
30 или 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет  
60 мг/кг с введением внутривенно и сопровождается ежемесячным внутривенным  
введением поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или  
4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза





подкожным введением поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 60 мг/кг с введением подкожно и сопровождается подкожным введением один раз в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 60 мг/кг с введением подкожно и сопровождается подкожным введением один раз в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с введением подкожно и сопровождается подкожным введением один раз в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с введением подкожно и сопровождается подкожным введением один раз в две недели (1 р./2 нед.) поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 60 мг/кг с введением подкожно и сопровождается ежемесячным подкожным введением поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 60 мг/кг с введением подкожно и сопровождается ежемесячным подкожным введением поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с введением подкожно и сопровождается ежемесячным подкожным введением поддерживающей дозы 15 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет 30 мг/кг с введением подкожно и сопровождается ежемесячным подкожным введением поддерживающей дозы 30 мг/кг через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела представляет собой внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления введение антитела представляет собой подкожную инфузию. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55 или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят по меньшей мере каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели (т. е. один раз в месяц).



антитела вводят каждые 2 недели в поддерживающей дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 3 недели в поддерживающей дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 4 недели в поддерживающей дозе 30 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии проводят в поддерживающей дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления инфузии (включая первую, вторую и/или дополнительные) вводят каждые две недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим введением поддерживающей дозы один раз в две недели (например, каждые две недели). В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим введением поддерживающей дозы каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальная доза выше, чем вводимая один раз в две недели поддерживающая доза. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза обеспечивает более сильное снижение уровня IgG на неделе 1–2 (например, большее снижение уровней IgG).

Фармацевтические композиции вводят с использованием способа и частоты, совместимых с дозированным составом. В некоторых вариантах осуществления субъект получает однократную дозу около 30 мг/кг или около 60 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 90 минут или менее. В некоторых вариантах осуществления внутривенную инфузию вводят пожалуйста в течение 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее или 7 минут или менее. В некоторых вариантах осуществления субъект получает однократную дозу около 30 мг/кг или около 60 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 90 минут или менее. В некоторых вариантах осуществления подкожную инфузию вводят в течение 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее или 7 минут или менее. В некоторых вариантах осуществления инфузию дозы антитела вводят в течение от около 7 минут до около 90 минут, от около 7 минут до около 60 минут, от около 7 минут до около 45 минут, от около 7 минут до

около 30 минут, от около 10 минут до около 90 минут, от около 10 минут до около 60 минут, от около 10 минут до около 45 минут, от около 10 минут до около 30 минут, от около 15 минут до около 30 минут, от около 30 минут до около 90 минут или от около 15 минут до около 60 минут.

5 В некоторых вариантах осуществления начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 минут до около 60 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение

10 15 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 45 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 15 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 45 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. В

15 некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 60 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем внутривенной инфузии в течение 60 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение

20 первого периода времени для первой инфузии и второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях первый период времени продолжительней второго периода времени. В некоторых случаях вторая инфузия представляет собой второе введение антитела. В некоторых случаях субъект получает дозу около 30 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение периода 30 минут для первого периода времени для

25 первой инфузии и периода 15 минут для второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях субъект получает дозу около 45 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение периода 30 минут для первого периода времени для первой инфузии и периода 15 минут для второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях субъект получает дозу около 60 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение

30 периода 60 минут для первого периода времени для первой инфузии и периода 30 минут для второго периода времени для второй инфузии. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 15 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 30 минут. В

некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 45 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 15 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 45 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 60 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу около 30 мг/кг антитела путем подкожной инфузии в течение 60 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дозу от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг путем подкожной инфузии в течение первого периода времени для первой инфузии и второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях первый период времени продолжительней второго периода времени. В некоторых случаях вторая инфузия представляет собой второе введение антитела. В некоторых случаях субъект получает дозу около 30 мг/кг путем подкожной инфузии в течение периода 30 минут для первого периода времени для первой инфузии и в течение периода 15 минут для второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях субъект получает дозу около 45 мг/кг путем подкожной инфузии в течение периода 30 минут для первого периода времени для первой инфузии и в течение периода 15 минут для второго периода времени для второй инфузии. В некоторых случаях субъект получает дозу около 60 мг/кг путем подкожной инфузии в течение периода 60 минут для первого периода времени для первой инфузии и в течение периода 30 минут для второго периода времени для второй инфузии. Дозировка и частота введения фармацевтических композиций зависят от факторов, включающих в себя предшествующее лечение субъекта, заболевание, подлежащее лечению, и физические характеристики, например возраст, массу тела, общее состояние здоровья, субъекта.

Таблица 1. Примеры схем дозирования после начальной (нагрузочной) дозы (например, 60 мг/кг)

Тип схемы	Поддерживающая доза	Частота
Стабильная доза и частота	45 мг/кг	Каждые две недели
Стабильная доза и частота	45 мг/кг	Каждую неделю
Стабильная доза и	45 мг/кг	Каждые три недели

частота

Стабильная доза и частота	45 мг/кг	Каждый месяц
Стабильная доза и частота	30 мг/кг	Каждые две недели
Стабильная доза и частота	30 мг/кг	Каждые три недели
Стабильная доза и частота	30 мг/кг	Каждый месяц
Стабильная доза и частота	15 мг/кг	Каждые две недели
Стабильная доза и частота	15 мг/кг	Каждые три недели
Стабильная доза и частота	15 мг/кг	Каждый месяц
Стабильная доза и частота	5 мг/кг	Каждые две недели
Стабильная доза и частота	5 мг/кг	Каждые три недели
Стабильная доза и частота	5 мг/кг	Каждый месяц

Таблица 2. Примеры схем дозирования после начальной (нагрузочной) дозы (например, 60 мг/кг), включая продолжительность каждой последующей инфузии, которая может выполняться каждую 1 неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели или

5 каждые 4 недели

Поддерживающая доза	Время для первой инфузии	Время для второй инфузии	Время для любой последующей инфузии
30 мг/кг	30 мин	30 мин	15 мин
30 мг/кг	30 мин	15 мин	15 мин
30 мг/кг	15 мин	15 мин	15 мин
15 мг/кг	30 мин	30 мин	15 мин
15 мг/кг	30 мин	15 мин	15 мин
15 мг/кг	15 мин	15 мин	15 мин

5 мг/кг	30 мин	30 мин	15 мин
5 мг/кг	30 мин	15 мин	15 мин
5 мг/кг	15 мин	15 мин	15 мин

В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 15 мг/мл до около 60 мг/мл антитела. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей около 15 мг/мл, около 30 мг/мл, около 45 мг/мл или около 60 мг/мл антитела. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей около 15 мг/мл антитела. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей около 30 мг/мл антитела. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей около 60 мг/мл антитела. В предпочтительных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к FcRn, наиболее предпочтительно антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 15 мг/мл до около 60 мг/мл (или около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл, около 40 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл) антитела, описанного в настоящем документе, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об.

полисорбата 80 при pH 6,5. В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 15 мг/мл до около 60 мг/мл (или около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл, около 40 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл) антитела, описанного в настоящем документе, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80 при от pH 5 до pH 8. В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 15 мг/мл до около 60 мг/мл (или около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл, около 40 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл) антитела, описанного в настоящем документе, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80 при от pH 6 до pH 7. В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой инфузию композиции, содержащей от около 15 мг/мл до около 60 мг/мл (или около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл, около 40 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл) антитела, описанного в настоящем документе, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80 при от pH 5 до pH 7.

В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело вводят в дозе от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело вводят в дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, концентрация антитела при внутривенной инфузии составляет от около 15 мг/мл до около 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, концентрация антитела при внутривенной инфузии составляет от около 30 мг/мл до около 60 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, концентрация антитела при подкожной инфузии составляет от около 15 мг/мл до около 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, концентрация антитела при подкожной инфузии составляет от около 30 мг/мл до около 60 мг/мл.



В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, время второй инфузии и третьей инфузии является идентичным и составляет 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее или 7 минут или менее, а время последующих инфузий уменьшают.

5 В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, время первой инфузии и второй инфузии является идентичным и составляет 90 минут или менее, 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее, а время последующих инфузий уменьшают. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, обе из 10 первой инфузии и второй инфузии вводят в течение 60 минут, а последующие инфузии вводят в течение 45 минут или менее, 30 минут или менее или 15 минут или менее; или обе из первой инфузии и второй инфузии вводят в течение 45 минут, а последующие инфузии вводят в течение 30 минут или менее или 15 минут или менее; или обе из 15 первой инфузии и второй инфузии вводят в течение 30 минут, а последующие инфузии вводят в течение 15 минут или менее. В некоторых вариантах осуществления время инфузии является идентичным и составляет 90 минут или менее, 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее или 7 минут или менее. В различных аспектах всех способов первую инфузию вводят в течение 90 минут или 20 менее, 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или менее, а время последующих инфузий уменьшают. В некоторых вариантах осуществления время второй инфузии и третьей инфузии является идентичным и составляет 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 15 минут или 25 менее или 7 минут или менее, а время последующих инфузий уменьшают. В различных аспектах всех способов время первой инфузии и второй инфузии является идентичным и составляет 90 минут или менее, 60 минут или менее, 45 минут или менее, 30 минут 30 или менее, 15 минут или менее, а время последующих инфузий уменьшают. В различных аспектах всех способов первую инфузию вводят в течение 60 минут, а последующие инфузии вводят в течение 45 минут или менее, 30 минут или менее или 15 минут или менее; или первую инфузию вводят в течение 45 минут, а последующие инфузии вводят в течение 30 минут или менее или 15 минут или менее; или первую инфузию вводят в течение 30 минут, а последующие инфузии вводят в течение 15 минут или менее. В различных аспектах всех способов обе из первой инфузии и 30 второй инфузии вводят в течение 60 минут, а последующие инфузии вводят в течение 45 минут или менее, 30 минут или менее или 15 минут или менее; или обе из первой

инфузии и второй инфузии вводят в течение 45 минут, а последующие инфузии вводят в течение 30 минут или менее или 15 минут или менее; или обе из первой инфузии и второй инфузии вводят в течение 30 минут, а последующие инфузии вводят в течение 15 минут или менее.

5 В некоторых вариантах осуществления композицию вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно или подкожно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно, внутривенно, внутримышечно или внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием инфузионной помпы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием автоматического инжектора. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием инжектора патч-помпы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием носимого инжектора. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием помпы Sorrel™. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием помпы, такой как описанные в патенте США № 9,943,642, который полностью включен в настоящий документ.

В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn вводят с частотой, описанной в настоящем документе, без возникновения у субъекта серьезных нежелательных явлений или реакций.

## **VI. Способы лечения и показания**

Блокирование человеческого FcRn посредством антител к FcRn может обеспечивать благоприятный терапевтический эффект при заболеваниях, которые обусловлены аутоантителами IgG. Способность блокады FcRn индуцировать общий катаболизм IgG и удаление множества видов аутоантител, не затрагивая сывороточный альбумин, низкомолекулярных циркулирующих метаболитов или липопротеинов обеспечивает способ увеличения полезности и доступности стратегии удаления аутоантител у пациентов с обусловленной аутоантителами аутоиммунной патологией.

30 Хотя настоящее описание не ограничено какой-либо теорией, доминирующим механизмом действия антитела к FcRn может быть увеличение катаболизма патогенных аутоантител в кровотоке и снижение накопления аутоантитела и иммунного комплекса в пораженных тканях.

В некоторых вариантах осуществления всех аспектов способ предусматривает лечение беременного субъекта, плода беременного субъекта и/или их комбинации

Также описан способ снижения риска или снижения риска развития аутоиммунного или аллоиммунного расстройства, включающий, состоящий из или  
5 состоящий по существу из в/в введения антитела к FcRn, описанного в настоящем документе, беременному субъекту.

В некоторых случаях способ включает прекращение введения, если у субъекта проявляется гипоальбуминемия (например, уровень сывороточного альбумина ниже 30 г/л, 25 г/л, 20 г/л). В некоторых случаях уровень сывороточного альбумина  
10 снижается относительно исходного уровня во время лечения на величину, меньшую или равную 25%.

Фармацевтические композиции и способы, включающие одно или более антител к FcRn, можно применять для стимуляции катаболизма и клиренса патогенных антител, например IgG и аутоантител IgG, у субъекта для снижения иммунного ответа,  
15 например для блокирования обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта, и для лечения иммунологических состояний или заболеваний у субъекта. В частности, фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения обусловленной иммунным комплексом активации острого или хронического иммунного ответа. Острый иммунный ответ  
20 может быть активирован медицинским состоянием, выбранным из группы, состоящей из обыкновенной пузырчатки, волчаночного нефрита, миастении гравис, синдрома Гийена — Барре, опосредованного антителами отторжения, катастрофического антифосфолипидного антительного синдрома, опосредованного иммунным комплексом васкулита, гломерулита, каналопатии, нейромиелита зрительного нерва, аутоиммунной  
25 потери слуха, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), аутоиммунной гемолитической анемии (АНА), иммунной нейтропении, дилатационной кардиомиопатии и сывороточной болезни. Например, в некоторых вариантах осуществления острый иммунный ответ активируется медицинским состоянием у беременного субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления острый  
30 иммунный ответ активируется у плода или новорожденного ребенка медицинским состоянием у беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется медицинским состоянием у беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется у плода или новорожденного ребенка медицинским

состоянием у беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется обыкновенной пузырчаткой. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется катастрофическим антифосфолипидным антительным синдромом. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется нейромиелиитом зрительного нерва. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется опосредованным антителом отторжением. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов острый иммунный ответ активируется миастенией гравис. Хронический иммунный ответ может быть активирован медицинским состоянием, выбранным из группы, состоящей из хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIPD), системной волчанки, хронической формы расстройства, для которого показано острое лечение, реактивных артропатий, первичного билиарного цирроза, язвенного колита и ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов хронический иммунный ответ активируется хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из волчаночного нефрита (LN), миастении гравис (MG), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIPD), буллезного пемфигоида (BP), дерматомиозита, полимиозита, ревматоидного артрита (RA), синдрома Шегрена, системной красной волчанки (SLE), гемолитической болезни плода и новорожденного (HDFN), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии (wAHA), перинатологических заболеваний (MFM) или полимиозита и дерматомиозита (PMDM).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения волчаночного нефрита (LN).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения миастении гравис (MG).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIPD).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения буллезного пемфигоида (BP).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения ревматоидного артрита (RA).

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения синдрома Шегрена.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения системной красной волчанки (SLE).

10 В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения гемолитической болезни плода и новорожденного (HDFN).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения тепловой аутоиммунной гемолитической анемии (wAHA).

15 В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения перинатологических заболеваний (MFM).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения полимиозита и дерматомиозита  
20 (PMDM).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для облегчения или лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома, болезни Аддисона, аутоиммунной гемолитической анемии (AHA) (включая тепловую AHA), гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, гепатита, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида, кардиомиопатии, целиакического дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической  
25 воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, синдрома Чарга — Стросса, рубцового пемфигоида, ограниченной склеродермии (CREST-синдрома), болезни холодовых агглютининов, болезни Крона, дерматомиозита, дискоидной волчанки,  
30 первичной криоглобулинемии смешанного типа, фибромиалгии, фибромиозита, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, гипотиреоза, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, идиопатического легочного фиброза, IgA-нефропатии, инсулинозависимого диабета, ювенильного

артрита, красного плоского лишая, волчанки, болезни Менъера, смешанного  
заболевания соединительной ткани, рассеянного склероза, пернициозной анемии,  
нодозного полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов,  
ревматической полимиалгии, полимиозита, первичной агаммаглобулинемии,  
5 первичного билиарного цирроза, псориаза, феномена Рейно, синдрома Рейтера,  
ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии,  
синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, артериита Такаясу, височного  
артериита, язвенного колита, увеита, витилиго, мембранозного гломерулонефрита,  
миастении гравис, гемолитической болезни плода и новорожденного (HDFN),  
10 хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP),  
мембранозной нефропатии, синдрома Гудпасчера, полимиозита, идиопатической  
тромбоцитопенической пурпуры (ITP; также называемой «иммунной  
тромбоцитопенией»), склеродермии, палиндромного ревматизма, болезни Грейвса,  
аутоиммунного тиреоидита, полигландулярного аутоиммунного синдрома,  
15 гломерулярного нефрита, волчаночного нефрита, системной красной волчанки (SLE),  
диабета типа 1 и грануломатоза Вегенера.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы  
можно применять для уменьшения или лечения иммунного ответа, активированного  
системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, обыкновенной  
20 пузырьчаткой/буллезным пемфигоидом, ассоциированным с антителами к цитоплазме  
нейтрофилов (ANCA) васкулитом, миастенией гравис или нейромиелитом зрительного  
нерва.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы  
можно применять для снижения риска развития анемии у плода. В некоторых  
25 вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять  
для уменьшения или устранения потребности в IUT (внутриутробном переливании  
крови). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и  
способы можно применять для уменьшения или устранения потребности в  
антенатальном + послеродовом внутривенном иммуноглобулине (IVIg), постнатальном  
30 переливании крови, IVIg и/или фототерапии.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы  
можно применять для уменьшения или лечения иммунного ответа, активированного  
аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунное заболевание может быть выбрано из  
группы, состоящей из очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита,

антифосфолипидного синдрома (например, антифосфолипидного антительного синдрома), болезни Аддисона, гемолитической анемии (например, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии), аутоиммунного гепатита, гепатита, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида, кардиомиопатии, целиакического дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, синдрома Чарга — Стросса, рубцового пемфигоида, ограниченной склеродермии (CREST-синдрома), болезни холодových агглютининов, болезни Крона, дерматомиозита, дискоидной волчанки, первичной криоглобулинемии смешанного типа, буллезного эпидермолиза; фибромиалгии, фибромиозита, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, гипотиреоза, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, идиопатического легочного фиброза, IgA-нефропатии, инсулинозависимого диабета, ювенильного артрита, красного плоского лишая, волчанки, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, рассеянного склероза, пернициозной анемии, нодозного полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, первичной агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, артериита Такаясу, височного артериита, язвенного колита, увеита, витилиго и гранулематоза Вегенера. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения иммунного ответа у плода или новорожденного ребенка. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения у плода или новорожденного ребенка иммунного ответа, активированного аутоиммунным заболеванием беременной матери.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения иммунного ответа, активированного системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, обыкновенной пузырчаткой/буллезным пемфигоидом, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулитом, миастенией гравис или нейромиелитом зрительного нерва. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения иммунного ответа у плода или новорожденного ребенка. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы можно применять для уменьшения или лечения иммунного

ответа, активированного системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, обыкновенной пузырчаткой/буллезным пемфигоидом, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулитом, миастенией гравис или нейромиелитом зрительного нерва у беременной матери.

5 Фармацевтические композиции и способы можно применять в способах снижения транспорта патогенных антител (например, транспорта материнских патогенных антител IgG) через плаценту беременного субъекта, увеличения катаболизма патогенных антител у беременного субъекта и лечения опосредованного антителом усиления вирусного заболевания у плода или новорожденного ребенка путем введения  
10 беременному субъекту выделенного антитела, которое связывается с человеческим FcRn. Заболевания и расстройства, при которых может быть полезно ингибирование FcRn посредством выделенных антител к FcRn, описанных в настоящем документе, включают в себя заболевания и расстройства у плода и/или новорожденного ребенка, которые вызваны переносом материнских патогенных антител (например, материнских  
15 патогенных антител IgG) через плаценту от беременного субъекта к плоду и/или новорожденному ребенку.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и расстройства, при которых может быть полезно ингибирование FcRn посредством выделенных антител к FcRn, описанных в настоящем документе, представляют собой эмбриональные и  
20 неонатальные аллоиммунные и/или аутоиммунные расстройства. Эмбриональные и неонатальные аллоиммунные расстройства представляют собой расстройства у плода и/или новорожденного ребенка, которые вызваны патогенными антителами беременного субъекта. Патогенные антитела беременного субъекта могут атаковать антигены плода (например, антигены, унаследованные плодом от отца плода), что  
25 приводит к развитию у плода или новорожденного ребенка эмбрионального и неонатального аллоиммунного и/или аутоиммунного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления всех аспектов антитело, ассоциированное с иммунным заболеванием, обнаруживается в биологическом образце, полученном от беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов  
30 биологический образец представляет собой образец крови или мочи. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов биологический образец представляет собой образец крови.

В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к способу лечения или снижения риска развития фетального и неонатального аллоиммунного



и/или аутоиммунного расстройства, включающему: в/в введение беременной женщине композиции, содержащей антитело, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (антитело, обозначаемое как M281), причем введение M281 прекращают после недели 34 гестационного возраста.

В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к способу лечения или снижения риска развития фетального и неонатального аутоиммунного и/или аутоиммунного расстройства, включающему введение беременной женщине композиции, содержащей антитело, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (антитело, упоминаемое как M281), причем введение M281 прекращают за по меньшей мере одну неделю до родов.

Примеры фетальных и неонатальных аутоиммунных и/или аутоиммунных расстройств, для лечения которых могут применяться способы, описанные в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, фетальную и неонатальную аутоиммунную тромбоцитопению (FNAIT), гемолитическую болезнь плода и новорожденного (HDFN), аутоиммунную пантромбоцитопению, врожденную блокаду сердца, фетальный артрогрипоз, неонатальную миастению гравис, неонатальную аутоиммунную гемолитическую анемию, неонатальный антифосфолипидный синдром, неонатальный полимиозит, дерматомиозит, неонатальную волчанку, неонатальную склеродермию, болезнь Бехчета, неонатальную болезнь Грейвса, неонатальную болезнь Кавасаки, неонатальное аутоиммунное заболевание щитовидной железы и неонатальный сахарный диабет I типа. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов фетальное и неонатальное аутоиммунное и/или аутоиммунное расстройство представляет собой гемолитическую болезнь плода и новорожденного. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов фетальное и неонатальное аутоиммунное и/или аутоиммунное расстройство представляет собой фетальную и неонатальную аутоиммунную тромбоцитопению. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов фетальное и неонатальное аутоиммунное и/или аутоиммунное расстройство представляет собой врожденную блокаду сердца. В некоторых вариантах осуществления лечение снижает риск выкидыша. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов анамнез субъекта включает ранее перенесенное фетальное и неонатальное аутоиммунное и/или аутоиммунное расстройство. Например, в некоторых вариантах осуществления у беременного субъекта имела место

предыдущая беременность, причем у плода или новорожденного ребенка присутствовало фетальное и неонатальное аллоиммунное и/или аутоиммунное расстройство. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов субъект подвержен риску появления фетального и неонатального аллоиммунного и/или аутоиммунного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и расстройства, при которых может быть полезно ингибирование FcRn посредством выделенных антител к FcRn, описанных в настоящем документе, представляют собой вирусные заболевания, при которых антитела способствуют проникновению вируса в клетки-хозяева, что приводит к увеличенному или усиленному инфицированию клеток, например опосредованному антителом усилению вирусного заболевания. В некоторых вариантах осуществления антитело может связываться с поверхностным белком вируса и комплекс антитело/вирус может связываться с FcRn на клеточной поверхности посредством взаимодействия между антителом и рецептором. Впоследствии комплекс антитело/вирус может интернализироваться в клетку. Например, вирус может проникать в клетки и/или ткани плода, образуя комплекс с материнским антителом IgG. Материнское антитело IgG может связываться с поверхностным белком вируса и комплекс IgG/вирус может связываться с FcRn в синцитиотрофобластах плаценты, которые затем переносят комплекс к плоду.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения опосредованного антителом усиления вирусного заболевания. В некоторых вариантах осуществления вирусные заболевания, которые усиливаются патогенными антителами (например, патогенными антителами IgG), включают в себя, без ограничений, вирусные заболевания, вызванные альфа-вирусной инфекцией, флавивирусной инфекцией, инфекцией вирусом Зика, инфекцией вирусом Чикунгунья, инфекцией вирусом Росс-Ривер, инфекцией коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом, ближневосточным респираторным синдромом, инфекцией вирусом птичьего гриппа, инфекцией вирусом гриппа, инфекцией респираторным синцитиальным вирусом человека, инфекцией вирусом Эбола, инфекцией вирусом желтой лихорадки, инфекцией вирусом денге, инфекцией вирусом иммунодефицита человека, инфекцией респираторным синцитиальным вирусом, инфекцией хантавирусом, инфекцией вирусом Гета, инфекцией вирусом Синдбис, инфекцией вирусом Буньямвера, инфекцией вирусом Западного Нила, инфекцией вирусом японского энцефалита В, инфекцией вирусом оспы кроликов,

инфекцией вирусом, повышающим уровень лактатдегидрогеназы, инфекцией реовирусом, инфекцией вирусом бешенства, инфекцией вирусом ящура, инфекцией вирусом репродуктивного и респираторного синдрома свиней, инфекцией вирусом геморрагической лихорадки обезьян, инфекцией вирусом инфекционной анемии лошадей, инфекцией вирусом артрита коз, инфекцией вирусом африканской чумы свиней, лентивирусной инфекцией, инфекцией ВК-паповавирусом, инфекцией вирусом энцефалита долины Муррея, энтеровирусной инфекцией, цитомегаловирусной инфекцией, пневмовирусной инфекцией, морбилливирусной инфекцией и инфекцией вирусом кори.

10 В некоторых вариантах осуществления всех аспектов вирусное заболевание вызвано вирусом, выбранным из группы, состоящей из альфа-вирусной инфекции, флавивирусной инфекции, инфекции вирусом Зика, инфекции вирусом Чикунгунья, инфекции вирусом Росс-Ривер, инфекции коронавируса с тяжелым острым респираторным синдромом, ближневосточного респираторного синдрома, инфекции

15 вирусом птичьего гриппа, инфекции вирусом гриппа, инфекции респираторным синцитиальным вирусом человека, инфекции вирусом Эбола, инфекции вирусом желтой лихорадки, инфекции вирусом денге, инфекции вирусом иммунодефицита человека, инфекции респираторным синцитиальным вирусом, инфекции хантавирусом, инфекции вирусом Гета, инфекции вирусом Синдбис, инфекции вирусом Буньямвера,

20 инфекции вирусом Западного Нила, инфекции вирусом японского энцефалита В, инфекции вирусом оспы кроликов, инфекции вирусом, повышающим уровень лактатдегидрогеназы, инфекции реовирусом, инфекции вирусом бешенства, инфекции вирусом ящура, инфекции вирусом репродуктивного и респираторного синдрома свиней, инфекции вирусом геморрагической лихорадки обезьян, инфекции вирусом

25 инфекционной анемии лошадей, инфекции вирусом артрита коз, инфекции вирусом африканской чумы свиней, лентивирусной инфекции, инфекции ВК-паповавирусом, инфекции вирусом энцефалита долины Муррея, энтеровирусной инфекции, цитомегаловирусной инфекции, пневмовирусной инфекции, морбилливирусной инфекции и инфекции вирусом кори.

30 Блокада человеческого FcRn посредством антител к FcRn может обеспечивать благоприятный терапевтический эффект при заболеваниях, которые обусловлены патогенными антителами (например, патогенными антителами IgG). Способность блокады FcRn индуцировать общий катаболизм патогенных антител и удаление множества видов патогенных антител, низкомолекулярных циркулирующих

метаболитов или липопротеинов обеспечивает способ увеличения полезности и доступности стратегии удаления патогенных антител у пациентов с обусловленной аутоантителами аутоиммунной патологией. Без ограничения какой-либо теорией доминирующим механизмом действия антитела к FcRn может быть увеличение катаболизма патогенных антител в кровотоке и снижение накопления патогенного антитела и иммунного комплекса в пораженных тканях.

Антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить беременному субъекту, у которого присутствует или есть риск присутствия медицинского состояния, которое активирует иммунный ответ у беременного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления у беременного субъекта в прошлом могло присутствовать медицинское состояние, которое активировало иммунный ответ у беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления анамнез беременного субъекта включает предыдущий плод или новорожденного ребенка, у которого присутствовало фетальное и неонатальное аллоиммунное и/или аутоиммунное расстройство. В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить беременному субъекту, если патогенное антитело, ассоциированное с иммунным заболеванием, обнаруживается в биологическом образце (например, в образце крови или мочи), полученном от беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления известно, что патогенное антитело, обнаруженное в биологическом образце беременного субъекта, связывается с антигеном плода в организме беременного субъекта (например, антигеном, который плод унаследовал от отца плода).

В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту, который планирует беременность и у которого присутствует или есть риск присутствия медицинского состояния, которое активирует иммунный ответ у беременного субъекта, и/или у которого в прошлом присутствовало медицинское состояние, которое активировало иммунный ответ у беременного субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект планирует беременность и его анамнез включает предыдущий плод или новорожденного ребенка, у которого присутствовало фетальное и неонатальное аллоиммунное и/или аутоиммунное расстройство. В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту, который планирует беременность и у которого в биологическом образце содержится патогенное антитело, ассоциированное с иммунным заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту (например, беременному субъекту) для уменьшения или лечения обусловленной иммунным комплексом активации острого или хронического иммунного ответа у субъекта. Острый иммунный ответ может быть активирован медицинским состоянием (например, обыкновенной пузырчаткой, волчаночным нефритом, миастенией гравис, синдромом Гийена — Барре, опосредованным антителом отторжением, катастрофическим антифосфолипидным антительным синдромом, опосредованным иммунным комплексом васкулитом, гломерулитом, каналопатией, нейромиелитом зрительного нерва, аутоиммунной потерей слуха, идиопатической тромбоцитопенией пурпура, аутоиммунной гемолитической анемией, иммунной нейтропенией, дилатационной кардиомиопатией, сывороточной болезнью, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, системной волчанкой, реактивными артропатиями, первичным билиарным циррозом, язвенным колитом или ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулитом).

В некоторых вариантах осуществления антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту (например, беременному субъекту) для уменьшения или лечения иммунного ответа, активированного аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунным заболеванием может быть, например, очаговая алопеция, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, болезнь Аддисона, гемолитическая анемия, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия (wAИHA), антифакторные антитела, вызванная гепарином тромбоцитопения (НСТ), сенсibiliзировавшийся трансплантат, аутоиммунный гепатит, гепатит, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатия, целиакический дерматит, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Чарга — Стросса, рубцовый пемфигоид, ограниченная склеродермия (синдром CREST), болезнь холодových агглютининов, болезнь Крона, дерматомиозит, дискоидная волчанка, первичная криоглобулинемия смешанного типа, фибромиалгия, фибромиозит, болезнь Грейвса, тиреодит Хашимото, гипотиреоз, воспалительное заболевание кишечника, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, идиопатический легочный фиброз, IgA-нефропатия, инсулинозависимый диабет, ювенильный артрит, красный плоский лишай, волчанка, болезнь Менъера, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, пернициозная анемия, нодозный полиартериит, полихондрит,

полигландулярные синдромы, ревматическая полимиалгия, полимиозит, первичная агаммаглобулинемия, первичный билиарный цирроз, псориаз, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермия, синдром Шегрена, синдром скованного человека, артериит Такаясу, височный артериит, язвенный колит, увеит, витилиго или гранулематоз Вегенера.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой беременную женщину. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза основана на массе тела беременной женщины на момент первой нагрузочной дозы и не корректируется в сторону увеличения исходя из набора массы тела беременной женщиной. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза определяется индивидуально для каждого введения и основана на массе тела беременной женщины на момент дозирования и может корректироваться в сторону увеличения исходя из набора массы тела беременной женщиной. В определенных вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят по меньшей мере каждые две недели; поддерживающую дозу вводят каждые две недели; поддерживающую дозу вводят по меньшей мере каждую неделю; поддерживающую дозу вводят каждую неделю. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой беременную женщину и первую нагрузочную дозу вводят в течение первого триместра беременности; субъект представляет собой беременную женщину и первую нагрузочную дозу вводят в течение второго триместра беременности; субъект представляет собой беременную женщину и первую нагрузочную дозу вводят в течение третьего триместра беременности. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой беременную женщину и в акушерском анамнезе беременной женщины присутствует тяжелая фетальная анемия; субъект представляет собой беременную женщину и в акушерском анамнезе беременной женщины присутствует гемолитическая болезнь плода и новорожденного ребенка; субъект представляет собой беременную женщину и у беременной женщины присутствует повышенный титр иммуноглобулиновых аллоантител к RhD, Rhc или Келл; субъект представляет собой беременную женщину и у беременной женщины присутствует повышенный титр иммуноглобулиновых аллоантител к Rhc или Келл; субъект представляет собой беременную женщину и у беременной женщины присутствует повышенный титр иммуноглобулиновых аллоантител для одного или более антител, выбранных из группы, состоящей из антител к Lua, Lub, Bg, Kna, Yta, E. c. K. Cw, Fya, cE, ce, D, Ce, cE, K, Кра, Kpb, Fya, M, N, S, Lea, Leb, Fy, Jka, Diego, P и Mia/Mur; субъект

представляет собой беременную женщину и в акушерском анамнезе беременной женщины присутствуют тяжелая фетальная анемия или мертворождение при  $\leq 24$  неделях беременности и повышенные титры IgG аллоантител к D или Келл и женщина беременна антиген-положительным плодом; субъект представляет собой 5 беременную женщину и первую дозу вводят в недели беременности с 12 по 16; и субъект представляет собой беременную женщину и первую дозу вводят во время недели беременности 14.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении гравис у пациента. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис 10 представляет собой генерализованную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым или пациентом детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к FcRn.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении 15 гравис у нуждающегося в этом пациента, включающие введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую 20 цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня 25 IgG в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающие введение начальной 30 нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень аутоантител в сыворотке на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере

80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести миастении гравис у субъекта, включающие введение субъекту 5 начальной нагрузочной дозы от около 5 мг/кг до около 120 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую 10 цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, АBY-039 или эфгартигимод. RVT-1401 15 (также упоминаемый как HL161BKN) описан в тексте WO2020097099, розаноликсизумаб описан в WO2014019727 и эфгартигимод (ARGX-113) описан в WO2015100299, каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой биоаналог любого из антител к FcRn, предложенных в настоящем документе. В 20 предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую цепь и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и при этом легкая цепь содержит LCDR1 с SEQ ID 25 NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по 30 меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по



меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения миастении гравис у субъекта включают введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения миастении гравис у субъекта включает введение начальной дозы и поддерживающей дозы антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет

около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет 5 45 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления введение поддерживающей дозы происходит через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение поддерживающей дозы происходит через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения 10 предыдущей поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи 15 с миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис или умеренной или тяжелой активной миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах 20 осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 25 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах 30 осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 70% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления изотип снижаемого иммуноглобулина представляет собой IgG1, IgG2,





В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела со сниженным уровнем выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 85% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 75% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых

вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 85% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 75% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введения антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введения антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR; и антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, предусматривающей введение антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта присутствует или подозревается миастения гравис. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn субъекту с миастенией гравис лечит или облегчает симптомы глазной миастении, птоза, проблем при жевании, дисфагии, дизартрии, гипофонии, диспноэ, неспособности удерживать

рот в закрытом состоянии, проявлений грусти или сонливости, проблем при удерживании головы в вертикальном положении, диплопии, диартрии, проблем при глотании, изменения выражения лица, одышки, слабости в руках, слабости в кистях, слабости в пальцах, слабости в ногах, слабости в шее.

5 В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается улучшение одного или более из следующих анализов, показателей или критериев, которые можно использовать для оценки улучшения или состояния субъекта с миастенией гравис. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается улучшение по одному или более из  
10 следующего: показатель MG-ADL, показатель QMG, оценка по шкале MG-QoL15r, показатель Neuro-QoL-Fatigue, оценка по шкале EQ-5D-5L, показатель MGFA, показатель PGI-C, показатель PGI-S, показатель C-SSRS и показатель PedsQL.

В некоторых вариантах осуществления лечение MG включает в себя улучшение клинического маркера прогрессирования MG. Такие маркеры включают в себя профиль  
15 деятельности повседневной жизни при MG (MG-ADL) и показатель количественной шкалы миастении гравис (QMG) для тяжести заболевания. В определенных вариантах осуществления MG-ADL является основным показателем для измерения улучшения при MG.

MG-ADL представляет собой 8-балльный опросник, который сфокусирован на  
20 соответствующих симптомах и функциональных характеристиках деятельности повседневной жизни (ADL) у субъектов с MG. 8 пунктов MG-ADL выведены из компонентов на основе симптомов оригинальной QMG из 13 пунктов для оценки недееспособности, вызванной глазными (2 пункта), бульбарными (3 пункта), дыхательными (1 пункт) нарушениями и нарушениям общих моторных функций или  
25 функций конечностей (2 пункта), связанными с эффектами MG. В этом инструменте для оценки функционального статуса каждый ответ оценивают от 0 (норма) до 3 (наибольшая тяжесть). Диапазон общей оценки MG-ADL составляет 0–24. Клинически значимое улучшение MG-ADL пациента будет соответствовать снижению показателя на 2 балла или более через 57 дней лечения.

30 В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL) с течением времени или через 57 дней

лечения. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня показателя MG-ADL превышает или равно 2 баллам по шкале MG-ADL.

Существующая система оценки QMG состоит из 13 пунктов: глазные (2 пункта), лицевые (1 пункт), бульбарные (2 пункта), общие моторные функции (6 пунктов), аксиальные (1 пункт) и респираторные (1 пункт); каждый оценивают от 0 до 3, причем 3 соответствует наибольшей тяжести. Диапазон значений общего показателя QMG составляет 0–39. Система оценки QMG считается объективной оценкой терапии MG и основана на количественном тестировании контрольных групп мышц. Более высокие показатели соответствуют большей слабости. Оценка по QMG проводилась подготовленным квалифицированным медицинским работником (например, врачом, ассистентом врача, фельдшером, медицинской сестрой/братом). Оценка по QMG должна была по возможности проводиться для конкретного субъекта одним и тем же медицинским работником на протяжении всего исследования и должна была выполняться приблизительно в одно и то же время суток на протяжении всего исследования.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL) с течением времени или через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня показателя MG-ADL превышает или равно 2 баллам по шкале MG-ADL.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя QMG через 57 дней лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя QMG с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы.



В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой

5 снижение на по меньшей мере 4 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного

10 уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 7 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение

15 относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее или равное 8 баллам, показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя QMG через 22, 23 и

20 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя QMG с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по

25 меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2 балла показателя QMG

30 пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере

4 балла показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 7 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее или равное 8 баллам, показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

Шкала оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QoL-15r) из 15 пунктов представляет собой специфический инструмент оценки связанного со здоровьем качества жизни у субъектов с MG. См. таблицу 4. MG-QoL-15r была разработана для предоставления информации о восприятии субъектом ухудшения и недееспособности, а также степени переносимости проявлений заболевания и должна была обеспечить простоту проведения и интерпретации. Оценка по MG-QoL-15r проводится субъектом. Общий показатель варьируется от 0 до 60 и более высокие показатели указывают на большую степень выраженности и неудовлетворенности дисфункцией, связанной с MG. MG-QoL-15r использовали для оценки ограничений субъекта, связанных с жизнью с MG. Каждый из 15 пунктов оценивался субъектом по 3-балльной шкале на основании периода оценки «за последние несколько недель» с максимальным показателем 30. Более высокие баллы указывали на большее ограничение.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя MG-QoL-15r через 57 дней лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя MG-QoL-15r с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления у пациента,

получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя MG-QoL-15г через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня показателя MG-QoL-15г с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 баллов показателя MG-QoL-15г. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя MG-QoL-15г. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя MG-QoL-15г.

Для оценки тяжести MG у субъекта использовали клиническую классификацию Американского фонда миастении гравис (MGFA). Система включает 5 классов тяжести заболевания, варьирующихся от класса I (только слабость глазной мышцы) до класса V (субъекту проводится интубация). Каждый из классов от II до IV дополнительно подразделяется на 2 подкласса на основании того, какие группы мышц затронуты в первую очередь. Оценка по MGFA проводилась подготовленным квалифицированным медицинским работником (например, врачом, ассистентом врача, фельдшером, медицинской сестрой/братом) и должна была по возможности проводиться для конкретного субъекта одним и тем же лицом на протяжении всего исследования.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA через 57 дней лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии

со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по шкале качества жизни при неврологических заболеваниях (Neuro-QoL-Fatigue). Neuro-QoL-Fatigue представляет собой надежный и эффективный короткий опросник из 19 пунктов для оценки усталости, все пункты которого заполняются субъектом. Более высокие показатели указывают на большую степень воздействия MG на более тяжелую усталость и активность. Клинически значимое улучшение показателя Neuro-QoL-Fatigue у пациента отражается в снижении показателя через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня по Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по состоящему из 5 направлений и 5 уровней опроснику для оценки качества жизни EuroQol (5Q-5D-5L). EQ-5D-5L представляет собой стандартизованный

показатель состояния здоровья, разработанный EuroQol Group, чтобы обеспечить простой общий показатель здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D-5L представляет собой показатель связанного со здоровьем качества жизни с точки зрения 5 направлений: мобильности, ухода за собой, обычных видов деятельности, боли/дискомфорта, тревожности/депрессии. Каждое направление имеет 3 последовательных уровня тяжести: «проблемы отсутствуют» (1), «определенные проблемы» (2), «серьезные проблемы» (3). Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояния здоровья, определяемые классификацией по 5 направлениям, могут быть преобразованы в соответствующие индексные оценки, которые количественно определяют состояние здоровья, где -0,594 соответствует «серьезным проблемам», а 1 соответствует «отсутствию проблем».

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение оценки по шкале глобального восприятия изменений пациентом (PGI-C). PGI-C представляет собой оценку пациентом ответа на лечение по 7-балльной шкале Лайкерта и проводится на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20, неделе 22 и в конце исследования (неделя 24).

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента,

получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение оценки по шкале глобального восприятия тяжести пациентом (PGI-S). Глобальное восприятие тяжести пациентом (PGI-S) представляет собой глобальный индекс, который можно использовать для оценки тяжести определенного состояния (шкалу одного состояния). Это простая, прямая, несложная в применении шкала, которая интуитивно понятна клиницистам. PGI-S представляет собой один вопрос, предлагающий пациенту оценить текущее состояние своих мочевыводящих путей по шкале от 1 (нормальное) до 4 (тяжелое).

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений. C-SSRS используется для оценки степени суицидальной направленности мышления пациента по шкале в диапазоне от «отсутствия суицидальной направленности мышления» до «активной суицидальной направленности мышления с конкретным планом и

намерением» (Posner 2011). C-SSRS проводится при скрининге (визит 0), в день 1, на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20 и неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по педиатрической шкале ресурсов качества жизни (PedsQL). Модель оценки PedsQL представляет собой модульный подход к измерению связанного со здоровьем качества жизни (HRQOL) у здоровых детей и подростков, а также у пациентов с острыми и хроническими состояниями здоровья. Модель оценки PedsQL органично интегрирует общие базовые шкалы и специфические для заболевания модули в единую систему измерения. Общие базовые шкалы PedsQL23 из 23 пунктов были разработаны для измерения основных параметров состояния здоровья в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, в том числе ролевого (внутришкольного) функционирования. Оценка по PedsQL может проводиться детьми и молодыми людьми и предусматривает версии для детей и молодых людей в возрасте 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Существуют версии для оценки родителями для детей в возрасте 2–4, 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Опрос по PedsQL занимает около пяти минут и может самостоятельно проводиться родителями, детьми и молодыми людьми в возрасте от 8 до 18 лет после предоставления вводной информации подготовленным администратором. Для детей младшего возраста и в качестве альтернативы в особых обстоятельствах опрос могут проводить клиницисты при условии, что инструкции и все пункты дословно прочитываются ребенку или молодому человеку. Пункты по общим базовым шкалам

PedsQL анализируются путем обратного подсчета и преобразуются в шкалу 0–100.

Более высокие показатели указывают на лучшее качество жизни, связанное со здоровьем: 0 («никогда») = 100; 1 («почти никогда») = 75; 2 («иногда») = 50; 3 («часто») = 25; и 4 («почти всегда») = 0. Используемые версии: подростковая версия сообщений об острых проявлениях у детей в возрасте 13–18 лет; родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей в возрасте 8–12 лет; родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей младшего возраста в возрасте 5–7 лет и родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей, начинающих ходить, в возрасте 2–4 лет.

10 В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL указывает на улучшение. В некоторых вариантах

15 осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет

20 около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления пациенту также вводят дополнительное терапевтическое средство в дополнение к антителу к FcRn. В некоторых вариантах

25 осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, пиридостигмин, бромид пиридостигмина (Mestinon), неостигмин, преднизон, азатиоприн (Imuran), мофетил микофенилата (CellCept), такролимус (Prograf), метотрексат, циклоспорин (Sandimmune, Neoral) и циклофосфамид (Cytosan, Neosar), ритуксимаб (Rituxan), экулизумаб (Soliris), IVIg или

30 любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно (до или после) с антителом к FcRn.

В соответствии с настоящим документом в некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело к FcRn. В



некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело к FcRn для введения пациенту, страдающему от миастении гравис, причем антитело к FcRn вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, и антитело к FcRn содержит тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым или пациентом детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с недостаточным ответом на стабильную терапию gMG. В некоторых вариантах осуществления стабильная терапия gMG включает: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессанты выбраны из: азатиоприна, мофетила микофенолата/микофеноловой кислоты, метотрексата, циклоспорина, такролимуса и циклофосфида. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, предусматривающей введение антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит HCDR 1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и при этом легкая цепь содержит LCDR 1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn,

причем тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по

5 меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область

10 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь

15 содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную

20 последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную

25 на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

30 SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к FcRn, причем тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 5 мг/кг, около 15 мг/кг, около 30 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит начальную нагрузочную дозу и поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной нагрузочной дозе около 60 мг/кг и поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной нагрузочной дозе около 60 мг/кг и поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной нагрузочной дозе около 30 мг/кг и поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной нагрузочной дозе около 30 мг/кг и поддерживающей дозе около 15 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят каждую неделю, каждые две недели или ежемесячно.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к тому, что у пациента наблюдается улучшение показателя MG-ADL, показателя QMG, оценки по шкале MG-QoL15г,

показателя Neuro-QoL-Fatigue, оценки по шкале EQ-5D-5L, показателя MGFA, показателя PGI-C, показателя PGI-S, показателя C-SSRS и показателя PedsQL.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис лечит или облегчает симптомы глазной миастении, птоза, проблем при жевании, дисфагии, дизартрии, гипофонии, диспноэ, 5 неспособности удерживать рот в закрытом состоянии, проявлений грусти или сонливости, проблем при удерживании головы в вертикальном положении, диплопии, дизартрии, проблем при глотании, изменения выражения лица, одышки, слабости в руках, слабости в кистях, слабости в пальцах, слабости в ногах, слабости в шее.

10 В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту демонстрирует снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG у пациента. В некоторых вариантах осуществления изотип представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень IgG в сыворотке на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 20 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает 25 уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 70% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления изотип снижаемого иммуноглобулина представляет собой IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или любую 30 их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень IgG1 в сыворотке на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG1 в сыворотке. В





фармацевтической композиции снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту демонстрирует снижение уровня аутоантител у пациента. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 85% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 75% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR. В некоторых вариантах осуществления введение

фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах

5 осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической

10 композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 85% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 80% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к

15 MuSK на по меньшей мере 75% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 25% относительно

20 исходного уровня антител к MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR; и антител к MuSK на по меньшей

25 мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя

30 MG-ADL относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня показателя MG-ADL, превышающего или равного 2 баллам по шкале MG-ADL. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения



миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя MG-ADL относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня показателя MG-ADL, превышающего или равного 2 баллам по шкале MG-ADL. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту приводит к улучшению у пациента, измеряемому по показателю ACR с течением времени или через 22, 23 и 24 недели после введения первой дозы фармацевтической композиции пациенту.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя QMG относительно исходного уровня через 57 дней лечения. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя QMG относительно исходного уровня с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 4 балла показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по

меньшей мере 7 баллов показателя QMG пациента с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее или равное 8 баллам, показателя QMG пациента с течением времени

5 после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя QMG относительно исходного уровня через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления

10 введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя QMG относительно исходного уровня с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя

15 QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 2 балла показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы

20 фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 4 балла показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы

25 фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы

30 фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение

относительно исходного уровня представляет собой снижение на по меньшей мере 7 баллов показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее или равное 8 баллам, показателя QMG пациента через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя MG-QoL15 относительно исходного уровня через 57 дней лечения. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя MG-QoL15 относительно исходного уровня с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя MG-QoL15 относительно исходного уровня через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению у пациента показателя MG-QoL15 относительно исходного уровня с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 баллов показателя MG-QoL-15r. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя MG-QoL-15r. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя MG-QoL-15r.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к сдвигу у пациента по классификации MGFA через 57 дней лечения и с течением времени. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к сдвигу у пациента по классификации MGFA с

течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к сдвигу у пациента по классификации MGFA через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к сдвигу у пациента по классификации MGFA с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня по Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C. В некоторых вариантах осуществления

изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 22, 23 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней общего холестерина после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией миастении гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней триглицеридов после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней общего холестерина после лечения антителом к FcRn. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после лечения антителом к FcRn. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после лечения антителом к FcRn. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис антителом к FcRn, не наблюдается существенно повышенных уровней триглицеридов после лечения антителом к FcRn. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетные уровни липопротеина низкой плотности

(ЛПНП) и триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни общего холестерина после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни общего холестерина после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту существенно не увеличивает уровни триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело к FcRn. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

Используемое в настоящем документе выражение «существенно не увеличивает» при использовании в отношении уровней (оценок) общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) или триглицеридов означает, что любое увеличение составляет не более 30% по сравнению с уровнем (-ями) до (исходный уровень) введения антитела или композиций, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления увеличение составляет не более 25%, 20%, 15%, 10% или 5%. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более чем от около 1 до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 1% до около 10%, от около 5% до около 15%, от около 5% до около 20%, от около 10% до около 20%, около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25% или около 30%.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Несмотря на описание различных вариантов осуществления со ссылкой на определенные аспекты очевидно, что специалисты в данной области могут найти другие аспекты и модификации этих вариантов осуществления без отступления от сущности и объема вариантов осуществления. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие аспекты и эквивалентные модификации.

### **ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

Несмотря на то, что настоящее описание опирается на определенные варианты его осуществления, следует понимать, что существует возможность дальнейших модификаций, и настоящая заявка призвана охватить любые изменения, применения или адаптации, в целом следующие принципам и включающие в себя такие отклонения от настоящего описания, которые входят в известную или обычную практику в области, к которой относится описание, и могут быть применены к существенным признакам, приведенным выше в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления варианты осуществления, представленные в настоящем документе, также включают в себя без ограничений:

1. Способ лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающий введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:

тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5;

при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на



по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке.

2. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

3. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

4. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

5. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

6. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

7. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

8. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

9. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1–9, причем пациент страдает от генерализованной миастении гравис.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1–10, причем пациент представляет собой взрослого пациента или пациента детского возраста.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11, в котором введение является внутривенным или подкожным.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1–12, в котором введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 30 мг/кг.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1–16, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1–17, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1–17, в котором поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, в котором поддерживающую дозу вводят:

через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы; и

5 через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения предшествующей поддерживающей дозы.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором поддерживающую дозу вводят через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы.

10 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором поддерживающую дозу вводят через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения предшествующей поддерживающей дозы.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором: начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут; и поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, в котором начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, в котором поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором IgG в сыворотке представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 или любую их комбинацию, и при этом снижение составляет по меньшей мере 80% относительно исходного уровня или по меньшей мере 70% относительно исходного уровня.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1–26, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 20% относительно исходного уровня.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1–26, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 30% относительно исходного уровня.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1–29, в котором введение снижает уровень аутоантител в сыворотке, причем:

аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину; и

снижение составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

31. Способ по варианту осуществления 30, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 30–31, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1–32, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня показателя MG-ADL, показателя QMG, показателя MG-QoL-15r, показателя MGFA или любой их комбинации.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1–33, в котором введение антитела к FcRn субъекту существенно не увеличивает уровни общего холестерина, ЛПВП, расчетные уровни ЛПНП и триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения антитела к FcRn.

35. Способ лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающий введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:

5 тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5;

10 при этом введение снижает уровень аутоантител в сыворотке на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

36. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична  
15 последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

37. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична  
20 последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

38. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична  
25 последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

39. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит  
30 переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

40. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

41. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

42. Способ по варианту осуществления 35, в котором переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

43. Способ по варианту осуществления 35, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 35–43, причем пациент страдает от генерализованной миастении гравис.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 35–44, причем пациент представляет собой взрослого пациента или пациента детского возраста.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 35–45, в котором введение является внутривенным или подкожным.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 35–46, в котором введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 35–47, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 35–47, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 30 мг/кг.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 35–49, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или  
5 около 60 мг/кг.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 35–50, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 35–50, в котором поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг.

10 53. Способ по любому из вариантов осуществления 35–52, в котором поддерживающую дозу вводят через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 35–53, в котором начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около  
15 30 минут до около 90 минут.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 35–54, в котором поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 минут до около 60 минут.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 35–55, в котором аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину.

25 57. Способ по любому из вариантов осуществления 35–56, в котором аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к MuSK.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 35–57, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по  
30 меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 35–57, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по

меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 35–59, в котором введение снижает уровень IgG в сыворотке на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 35–60, в котором IgG в сыворотке представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 35–61, в котором введение снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

63. Способ лечения или уменьшения тяжести миастении гравис у субъекта, включающий введение субъекту начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:

тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

64. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

65. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

66. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична



последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

5 67. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

10 68. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95%  
15 идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

69. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит переменную область легкой цепи,  
20 содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

70. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

25 71. Способ по варианту осуществления 63, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 63–71, причем пациент  
30 страдает от генерализованной миастении гравис.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 63–72, причем пациент представляет собой взрослого пациента или пациента детского возраста.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 63–73, в котором введение является внутривенным или подкожным.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 63–74, в котором введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.
76. Способ по любому из вариантов осуществления 63–75, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг.
77. Способ по любому из вариантов осуществления 63–75, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 30 мг/кг.
78. Способ по любому из вариантов осуществления 63–77, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг.
79. Способ по любому из вариантов осуществления 63–78, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг.
80. Способ по любому из вариантов осуществления 63–78, в котором поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг.
81. Способ по любому из вариантов осуществления 63–80, в котором поддерживающую дозу вводят через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы.
82. Способ по любому из вариантов осуществления 63–81, в котором начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут.
83. Способ по любому из вариантов осуществления 63–82, в котором поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.
84. Способ по любому из вариантов осуществления 63–83, причем у субъекта наблюдается снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG в сыворотке.
85. Способ по любому из вариантов осуществления 63–84, в котором изотип представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.
86. Способ по любому из вариантов осуществления 63–85, в котором снижение уровня IgG в сыворотке составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей

мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке.

87. Способ по любому из вариантов осуществления 63–86, в котором введение снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 63–87, в котором у субъекта наблюдается снижение уровня антител.

89. Способ по любому из вариантов осуществления 63–88, в котором аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 63–89, в котором аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к MuSK.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 63–90, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 63–90, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 63–92, в котором лечение миастении гравис лечит или облегчает симптомы глазной миастении, птоза, проблем при жевании, дисфагии, дизартрии, гипофонии, диспноэ, неспособности удерживать рот в закрытом состоянии, проявлений грусти или сонливости, проблем при удерживании головы в вертикальном положении, диплопии, дизартрии, проблем при глотании, изменения выражения лица, одышки, слабости в руках, слабости в кистях, слабости в пальцах, слабости в ногах, слабости в шее.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 63–92, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, QMG или MG-QoL15, показателя Neuro-QoL-Fatigue, оценки по шкале EQ-5D-5L, показателя MGFA, показателя PGI-C, показателя PGI-S, показателя C-SSRS и показателя PedsQL.
94. Способ по любому из вариантов осуществления 63–93, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL.
95. Способ по любому из вариантов осуществления 63–94, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, которое превышает или равно 2,0 балла по шкале MG-ADL.
96. Способ по любому из вариантов осуществления 63–95, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, которое превышает или равно 3,0 балла по шкале MG-ADL.
97. Способ по любому из вариантов осуществления 63–96, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель.
98. Способ по любому из вариантов осуществления 63–97, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG.
99. Способ по любому из вариантов осуществления 63–98, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя QMG.
100. Способ по любому из вариантов осуществления 63–99, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG.
101. Способ по любому из вариантов осуществления 63–99, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 4 балла показателя QMG.
102. Способ по любому из вариантов осуществления 63–99, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале

QMG, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG.

5 103. Способ по любому из вариантов осуществления 63–102, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 63–103, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 баллов показателя MG-QoL-15r.

10 105. Способ по любому из вариантов осуществления 63–104, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя MG-QoL-15r.

15 106. Способ по любому из вариантов осуществления 63–104, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15r, которое представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя MG-QoL-15r.

20 107. Способ по любому из вариантов осуществления 63–106, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня по классификации MGFA.

108. Способ по любому из вариантов осуществления 63–107, в котором изменение относительно исходного уровня по классификации MGFA указывает на улучшение.

25 109. Способ по любому из вариантов осуществления 63–108, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 22, 23 и 24 недели после лечения.

110. Способ по любому из вариантов осуществления 63–109, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение.

30 111. Способ по любому из вариантов осуществления 63–110, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L через 22, 23 и 24 недели после лечения.

112. Способ по любому из вариантов осуществления 63–111, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение.

5 113. Способ по любому из вариантов осуществления 63–112, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 22, 23 и 24 недели после лечения.

114. Способ по любому из вариантов осуществления 63–113, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение.

10 115. Способ по любому из вариантов осуществления 63–114, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 22, 23 и 24 недели после лечения.

15 116. Способ по любому из вариантов осуществления 63–115, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение.

117. Способ по любому из вариантов осуществления 63–116, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 22, 23 и 24 недели после лечения.

20 118. Способ по любому из вариантов осуществления 63–117, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 63–118, в котором у пациента детского возраста достигается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL после лечения.

25 120. Способ по любому из вариантов осуществления 63–119, в котором изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL указывает на улучшение.

30 121. Способ по любому из вариантов осуществления 63–120, в котором введение антитела к FcRn субъекту существенно не увеличивает уровни общего холестерина, ЛПВП, расчетные уровни ЛПНП и триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения антитела к FcRn.

122. Способ по варианту осуществления 121, в котором введение существенно не увеличивает уровни общего холестерина.

123. Способ по варианту осуществления 121, в котором введение существенно не увеличивает уровни общего ЛПВП.

124. Способ по варианту осуществления 121, в котором введение существенно не увеличивает уровни расчетного ЛПНП.

5 125. Способ по варианту осуществления 121, в котором в котором введение существенно не увеличивает уровни триглицеридов.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 121–125, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

10 127. Способ по любому из вариантов осуществления 63–126, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, пиридостигмин, бромид пиридостигмина (Mestinon), неостигмин, преднизон, азатиоприн (Imuran), мофетил микофенолата (CellCept), такролимус (Prograf), метотрексат, циклоспорин (Sandimmune, Neoral) и циклофосфамид (Cytoxan, Neosar), ритуксимаб (Rituxan), экулизумаб (Soliris), IVIg или  
15 любую их комбинацию.

128. Способ по любому из вариантов осуществления 63–127, в котором дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно (до или после) с антителом к FcRn.

20 129. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к FcRn для введения пациенту, страдающему от миастении гравис, причем:

антитело к FcRn вводят пациенту в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг мг/кг до около 60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn; и

антитело к FcRn содержит:

25 тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

30 130. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, в которой тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.





вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

- 5 138. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–137, причем пациент страдает от генерализованной миастении гравис.
139. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–138, причем пациент представляет собой взрослого пациента или пациента детского возраста.
- 10 140. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–139, причем введение является внутривенным или подкожным.
- 15 141. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–140, причем введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.
142. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–141, причем начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг.
- 20 143. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–142, причем начальная нагрузочная доза составляет около 30 мг/кг.
144. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–143, причем поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг.
- 25 145. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–144, причем поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг.
146. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–144, причем поддерживающая доза составляет около 30 мг/кг.
- 30 147. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–146, причем введение поддерживающей дозы происходит через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели после введения начальной нагрузочной дозы.
148. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–147, причем начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут.

149. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–148, причем поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 минут до около 60 минут.

5 150. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–149, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG в сыворотке.

151. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–150, причем изотип представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

10 152. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–151, причем снижение уровня IgG в сыворотке составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня.

15 153. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–152, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает снижение уровня сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного  
20 уровня сывороточного альбумина.

154. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–153, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает снижение уровня аутоантител.

25 155. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–154, в которой аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину.

30 156. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–155, в которой аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к MuSK.

157. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–156, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает

снижение уровня антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня.

158. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–156, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает снижение уровня антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня.

159. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–158, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, QMG или MG-QoL15, показателя Neuro-QoL-Fatigue, оценки по шкале EQ-5D-5L, показателя MGFA, показателя PGI-C, показателя PGI-S, показателя C-SSRS и показателя PedsQL.

160. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–159, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL.

161. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–160, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, которое превышает или равно 2,0 балла по шкале MG-ADL.

162. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–160, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL, которое превышает или равно 3,0 балла по шкале MG-ADL.

163. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–162, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель.

164. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–163, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG.

165. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–164, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое

представляет собой снижение на по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, показателя QMG.

166. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–165, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое  
5 представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя QMG.

167. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–165, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое  
10 представляет собой снижение на по меньшей мере 4 балла показателя QMG.

168. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–165, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале QMG, которое  
15 представляет собой снижение на по меньшей мере 5 баллов показателя QMG.

169. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–168, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL15.

170. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–169, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое  
20 представляет собой снижение на по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 баллов показателя MG-QoL-15г.

171. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–170, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое  
25 представляет собой снижение на по меньшей мере 3 балла показателя MG-QoL-15г.

172. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–170, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-QoL-15г, которое  
30 представляет собой снижение на по меньшей мере 6 баллов показателя MG-QoL-15г.

173. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–172, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня по классификации MGFA.

174. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–173, причем изменение относительно исходного уровня по классификации MGFA указывает на улучшение.

5 175. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–174, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 22, 23 и 24 недели после лечения.

10 176. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–175, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение.

177. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–176, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L через 22, 23 и 24 недели после лечения.

15 178. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–177, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение.

20 179. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–178, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 22, 23 и 24 недели после лечения.

180. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–179, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение.

25 181. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–180, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 22, 23 и 24 недели после лечения.

30 182. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–181, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение.

183. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–182, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает

изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 22, 23 и 24 недели после лечения.

184. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–183, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение.

185. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–184, причем введение фармацевтической композиции обеспечивает изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL после лечения.

186. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–185, причем изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL указывает на улучшение.

187. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–186, причем введение фармацевтической композиции субъекту существенно не увеличивает уровни общего холестерина, ЛПВП, расчетные уровни ЛПНП и уровни триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения фармацевтической композиции.

188. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 187, причем введение существенно не увеличивает уровни общего холестерина.

189. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 187, причем введение существенно не увеличивает уровни общего ЛПВП.

190. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 187, причем введение существенно не увеличивает уровни расчетного ЛПНП.

191. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 187, причем введение существенно не увеличивает уровни триглицеридов.

192. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129–191, причем фармацевтическую композицию вводят совместно с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством.

193. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–192, причем по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, пиридостигмин, бромид пиридостигмина (Mestinon), неостигмин, преднизон, азатиоприн (Imuran), мофетил микофенолата (CellCept), такролимус (Prograf), метотрексат, циклоспорин (Sandimmune, Neoral) и циклофосфамид (Cytosan, Neosar), ритуксимаб (Rituxan), экулизумаб (Soliris), IVIg или любую их комбинацию.

194. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 129–193, причем по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно (до или после) с антителом к FcRn.

5

### ПРИМЕРЫ

Различные антитела к FcRn, описанные в настоящем документе, и их свойства подробно описаны в WO 2019/118791 (PCT/US2018/065568). В примерах, приведенных ниже, в качестве антитела к FcRn применяли нипокалимаб (также называемый M281) (аминокислотные последовательности легкой и тяжелой цепей соответственно предоставлены как SEQ ID NO: 1 и 2 в настоящем документе).

10

#### **Пример 1. Фармакокинетические и фармакодинамические данные для M281.**

Для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) M281 было проведено одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 1 с однократной нарастающей дозой (SAD) и многократными нарастающими дозами (MAD) (SAD/MAD) с участием нормальных здоровых добровольцев (NHV). В исследовании SAD 5 когорт получили однократные внутривенные инфузии плацебо ( $n = 2$ /когорты) или нарастающих доз M281 0,3 ( $n = 3$ ), 3 ( $n = 3$ ), 10 ( $n = 6$ ), 30 ( $n = 6$ ) или 60 ( $n = 6$ ) мг/кг и отслеживались в рамках последующего наблюдения для оценки безопасности, ФК и ФД в течение 8 недель. Измеряли занятость рецептора FcRn (ФИГ. 1) и уровень IgG (ФИГ. 2).

15

20

В части MAD исследования субъекты получали до 4 еженедельных внутривенных инфузий M281 или плацебо и проходили последующее наблюдение для оценки безопасности, ФК и ФД в течение 10 недель после последней дозы. Субъекты в первой когорте получали 30 мг/кг M281 или плацебо. Результаты показали, что полная занятость рецептора FcRn (RO) была достигнута и сохранялась при 30 мг/кг (ФИГ. 3А). Вторая когорты субъектов была набрана для получения 15 мг/кг M281 (или плацебо), и было определено, что при 15 мг/кг полная RO не сохранялась (ФИГ. 3Б).

25

Определяли данные о средней концентрации M281 в сыворотке ( $C_{max}$  в день 1 и минимальную остаточную концентрацию) для субъектов в когортах 30 и 15 мг/кг. При 30 мг/кг M281 значения ( $C_{max}$ ) через 2 часа после первой дозы находились в пределах ожидаемого диапазона (на основании данных SAD) 500–700 мкг/мл и значения минимальной остаточной концентрации в дни 7, 14 и 21 находились в диапазоне 40–140 мкг/мл. При повторяющемся введении дозы вариабельность в группе снижалась,

30

так как устанавливалось равновесное состояние в диапазоне 100–200 мкг/мл. При дозе 15 мг/кг M281 значения (C<sub>max</sub>) через 2 часа после первой дозы находились в пределах 200–400 мкг/мл и наблюдалась существенная вариабельность минимальных остаточных концентраций, причем большая часть данных находилась ниже 10 мкг/мл, что потенциально может служить объяснением неспособности сохранять полную RO при 15 мг/кг.

При обоих уровнях дозы уровни IgG в сыворотке снижались в схожей степени в течение периода введения доз (ФИГ. 4А и 4Б).

Обе из дозы 15 мг/кг и дозы 30 мг/кг были безопасны и хорошо переносились в данном исследовании фазы 1.

**Пример 2. Безопасность и переносимость внутривенной инфузии антитела к FcRn.** Было проведено рандомизированное двойное слепое (открытое для спонсора) плацебо-контролируемое исследование M281 с последовательным применением однократной повышающейся дозы и увеличением скорости инфузии. Здоровые субъекты были рандомизированы для получения однократной дозы 30 или 60 мг/кг антитела или плацебо путем внутривенной инфузии в день 1. Каждая из пяти когорт состояла из шести субъектов, получающих антитело, и двух субъектов, получающих плацебо, в общей сложности 40 субъектов. Пять когорт были следующими: 30 мг/кг антитела, вводимого в течение 60 минут (6 субъектов), или плацебо (2 субъекта); 30 мг/кг антитела, вводимого в течение 30 минут (6 субъектов), или плацебо (2 субъекта); 30 мг/кг антитела, вводимого в течение 15 минут (6 субъектов), или плацебо (2 субъекта); 30 мг/кг антитела, вводимого в течение 7,5 минут (6 субъектов), или плацебо (2 субъекта); и 60 мг/кг антитела, вводимого в течение 15 минут (6 субъектов), или плацебо (2 субъекта). Концентрация антитела при внутривенной инфузии составляла 30 мг/мл.

Летальные исходы, серьезные нежелательные явления (СНЯ) или нежелательные явления, приведшие к исключению субъекта из исследования, отсутствовали. Наиболее часто регистрируемыми связанными с лечением нежелательными явлениями были следующие:

головная боль, о которой сообщили 6 (20%) субъектов в группах активного лечения и 1 (10%) субъект, получающий плацебо, и тошнота, о которой сообщили 3 (10%) субъекта, получающих активное лечение. Обе из дозы 30 мг/кг, вводимой в виде инфузии в течение 7,5 мин, и дозы 60 мг/кг, вводимой в виде инфузии в течение



15 мин, хотя и хорошо переносились, по-видимому, чаще сопровождались головной болью и тошнотой, чем при более низких скоростях инфузии.

**Пример 3. Моделирование внутривенного дозирования.** Были смоделированы различные схемы дозирования M281 на основании клинических данных. Сначала было смоделировано влияние 15, 30, 45 и 60 мг/кг в/в каждые 4 недели (1 р./4 нед.) и 15, 30 и 35 мг/кг в/в каждые 2 недели (1 р./2 нед.) на снижение исходного уровня IgG. Результаты этого анализа представлены на ФИГ. 5А и ФИГ 5Б. На основании данного моделирования схема 1 р./2 нед. обеспечивает более стойкое и в целом более сильное снижение уровня IgG (30 мг/кг 1 р./4 нед.: среднее снижение уровня IgG ~ 50–60% (~ 40–80%); и 30 мг/кг 1 р./2 нед.: среднее снижение уровня IgG ~ 79% (74–85%)).

Было смоделировано влияние различных схем дозирования на показатель деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL). Среди смоделированных доз были следующие: 30 мг/кг 1 р./2 нед., 30 мг/кг 1 р./4 нед., 60 мг/кг 1 р./2 нед. и 60 мг/кг 1 р./4 нед. Как показано на ФИГ. 6, на основании этого моделирования ожидается, что интервал дозирования будет иметь большее влияние, чем размер дозы.

Далее было смоделировано влияние начальной (нагрузочной) дозы 60 мг/кг в/в с последующим введением через две недели 15 мг/кг в/в 1 р./2 нед. или 30 мг/кг в/в 1 р./2 нед. на снижение уровня IgG и изменение относительно исходного уровня MG-ADL. Как показано на ФИГ. 7А и ФИГ. 7Б, включение нагрузочной дозы 60 мг/кг обеспечивает более сильное снижение уровня IgG на неделе 1 и неделе 2. Это свидетельствует о потенциале для более ранней эффективности. На ФИГ. 8А и ФИГ. 8Б представлен вид крупным планом результата моделирования на ФИГ. 7А и ФИГ. 7Б для недели 1 и недели 2, показывающий, что, как ожидается, включение нагрузочной дозы будет обеспечивать более выраженные результаты во время недель 1–2.

Было смоделировано влияние различных внутривенных доз M281 (30 мг/кг 1 р./4 нед., 60 мг/кг 1 р./4 нед., 30 мг/кг 1 р./2 нед., 60 мг/кг 1 р./2 нед.) на уровень сывороточного альбумина. Как видно на ФИГ. 9, все смоделированные дозы предполагают снижение уровня сывороточного альбумина, которое составляет менее 25%. Ожидается, что доза 15 мг/кг 1 р./2 нед. будет демонстрировать снижение уровня сывороточного альбумина, которое аналогично или меньше, чем смоделированное для дозы 30 мг/кг 1 р./2 нед.

**Пример 4. Протокол клинического исследования.** Выполняют клиническое исследование для сравнения эффективности различных схем дозирования при

фетальных и неонатальных аллоиммунных и/или аутоиммунных расстройствах при введении в виде инфузии антител к FcRn, описанных в настоящем документе, беременному субъекту, идентифицированному как вынашивающий плод или имеющий новорожденного ребенка, которому это необходимо. Как описано выше, заболевания и расстройства, при которых может быть полезно ингибирование FcRn посредством выделенных антител к FcRn, описанных в настоящем документе, включают в себя заболевания и расстройства у плода и/или новорожденного ребенка, которые вызваны переносом материнских патогенных антител (например, материнских патогенных антител IgG) через плаценту от беременного субъекта к плоду и/или новорожденному ребенку. Заболевания и расстройства, при которых может быть полезно ингибирование FcRn посредством выделенных антител к FcRn, описанных в настоящем документе, представляют собой фетальную и неонатальную аллоиммунную тромбоцитопению (FNAIT), гемолитическую болезнь плода и новорожденного (HDFN), аллоиммунную пантромбоцитопению, врожденную блокаду сердца, фетальный артрогрипоз, неонатальную миастению гравис, неонатальную аутоиммунную гемолитическую анемию, неонатальный антифосфолипидный синдром, неонатальный полимиозит, дерматомиозит, неонатальную волчанку, неонатальную склеродермию. болезнь Бехчета, неонатальную болезнь Грейвса, неонатальную болезнь Кавасаки, неонатальное аутоиммунное заболевание щитовидной железы и неонатальный сахарный диабет I типа.

Схемы дозирования тестируют при нагрузочной дозе 60 мг/кг с последующим введением поддерживающих доз. Одна когорта будет получать поддерживающую дозу 15 мг/кг каждые 2 недели, вторая когорта будет получать поддерживающую дозу 30 мг/кг каждые 2 недели, третья когорта будет получать поддерживающую дозу 15 мг/кг один раз в месяц и четвертая когорта будет получать поддерживающую дозу 30 мг/кг один раз в месяц. В каждом случае запланированное лечение будет проводиться до рождения младенца.

Уровни IgG и сывороточного альбумина измеряют у беременного субъекта каждую неделю.

**Пример 5. M281 является безопасным и хорошо переносимым у пациентов с генерализованной миастенией гравис (gMG).** Шестьдесят восемь пациентов с аутоантителами к AChR или MuSK были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1 в 4 группы лечения M281 или группу плацебо. Дозы M281 представляли собой 5 мг/кг 1 р./4 нед., 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед. Для оценки

продолжительности снижения уровня IgG и эффективности также была включена однократная доза 60 мг/кг. Для поддержания слепого режима исследования все пациенты получали внутривенную инфузию (либо M281, либо плацебо) каждые две недели, что составляло в общей сложности 5 инфузий в течение 8-недельного периода  
5 лечения. После завершения периода последующего наблюдения пациенты могли принять участие в отдельном открытом дополнительном исследовании и получать лечение M281.

M281 по существу хорошо переносился. При применении M281 случаи прекращения лечения из-за возникших в ходе лечения нежелательных явлений (ВЛНЯ)  
10 и тяжелые нежелательные явления (НЯ) отсутствовали. Было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) (боль в плече) в группе M281 и два СНЯ (один случай ишемического инсульта и один случай усугубления MG) в группе плацебо. Частота инфекций в объединенных группах доз M281 по сравнению с плацебо составила 33,3% по сравнению с 21,4% соответственно, и тяжелые или серьезные  
15 инфекции отсутствовали. Процентная доля явлений головной боли при приеме M281 была сопоставима с показателем при приеме плацебо. Соответственно, M281 является безопасным и хорошо переносимым у пациентов с gMG.

**Пример 6. M281 снижает уровень IgG в сыворотке, а также уровни аутоантител к AChR и MuSK.** Образцы сыворотки собирали у субъектов, как описано  
20 в примере 5, в дни инфузии и анализировали на концентрации M281 с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы крови брали непосредственно перед началом инфузии во время визитов, на которые было запланировано введение исследуемого агента, и после инфузии в дни 1 и 57. Образцы сыворотки также анализировали на изменения концентраций общего IgG, подклассов IgG, IgA, IgM и IgE  
25 и патогенных антител MG (антител к AChR и антител к MuSK). Оценку уровней общего IgG в сыворотке проводили с помощью Roche Cobas® 8000. Уровни подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и IgA, IgM и IgE в сыворотке измеряли с помощью валидированной платформы для иммунонефелометрии (Siemens) на нефелометре Behring Nephelometer II (BN II). Уровни патогенных аутоантител к AChR и MuSK в  
30 сыворотке анализировали с помощью ARUP Laboratories, штат Юта, США, и The Doctors Laboratory, Лондон, Великобритания, соответственно. Медианные минимальные остаточные концентрации M281 в сыворотке (C<sub>trough</sub>) были во всех случаях ниже нижнего предела количественного определения (< 0,15 мкг/мл) в группах доз 5 мг/кг 1 р./4 нед. и 30 мг/кг 1 р./4 нед. Однако в группе 60 мг/кг 1 р./2 нед. медиана

Trough находилась в диапазоне от 4,01 до 36,33 мкг/мл. В группах лечения 5 мг/кг 1 р./4 нед., 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед. накопление концентраций M281 в сыворотке с течением времени отсутствовало. Для субъектов, получавших лечение M281, общая частота выработки антител к M281 за период до дня 113 (неделя 16) составила 40,7% (n = 22). Антительные ответы на M281 имели низкие титры (все уровни титров  $\leq 1 : 16$ ). У восьми (34,4%) из 22 субъектов с положительным результатом анализа на антитела к M281 имелись антитела, способные нейтрализовывать биологическую активность M281 *in vitro*. Лечение нипокалимабом продемонстрировало существенное, быстрое и дозозависимое снижение уровней общего IgG в сыворотке. Через одну неделю после первой инфузии нипокалимаба наблюдалось среднее снижение общего IgG в сыворотке относительно исходного уровня до 40% при 5 мг/кг и 70% при 30 мг/кг или более высоких дозах (ФИГ. 12). Максимальное снижение уровня IgG на 42%, 73% и 80% наблюдалось при 5 мг/кг 1 р./4 нед., 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг в виде однократной дозы или 1 р./4 нед. (ФИГ. 12). Схема дозирования 1 р./2 нед. обеспечивала устойчивое снижение среднего уровня IgG в сыворотке, а схема дозирования 1 р./4 нед. приводила к появлению пиков и впадин на кривых снижения средних уровней IgG в сыворотке, причем впадина наблюдалась приблизительно через 2 недели после введения нипокалимаба, а пик — приблизительно через 4 недели после введения. Во всех группах лечения нипокалимабом наблюдалось схожее снижение для всех подклассов IgG и изменения общего IgM, IgA и IgE отсутствовали. Дозозависимое снижение уровней патогенных аутоантител к AChR одновременно со снижением уровней общего IgG также наблюдалось во всех группах лечения нипокалимабом (ФИГ. 13). Снижение уровней аутоантител к MuSK наблюдалось у пациентов с положительным результатом анализа на аутоантитела к MuSK. Дозозависимое снижение относительно исходного уровня средних уровней сывороточного альбумина наблюдалось в группах нипокалимаба. В группе самой высокой дозы 60 мг/кг 1 р./2 нед. среднее снижение уровня альбумина составляло приблизительно 20%. У одного пациента в группе 60 мг/кг 1 р./2 нед. имело место снижение уровня альбумина степени 2. Ни у одного пациента не было никаких симптомов вследствие снижения уровня альбумина. У всех пациентов значения уровня альбумина находились в пределах нормального диапазона за исключением 1 пациента в группе 60 мг/кг 1 р./2 нед., у которого имело место снижение степени 2 (значение уровня альбумина 27 г/л в день 43; исходное значение: 40 г/л; нормальный диапазон: 35–55 г/л). Бессимптомное дозозависимое и обратимое повышение средних уровней

общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП не натошак наблюдалось в группах нипокалимаба в более высокой дозе. Соотношение холестерин : ЛПВП составляло < 5% во всех группах доз. Максимальные средние процентные увеличения уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП в группе 30 мг/кг 1 р./4 нед. составляли 9,3%, 8,4%, 17,9%; в группе с однократной дозой 60 мг/кг составляли 15,6%, 13% и 23,3%; в группе 60 мг/кг 1 р./2 нед. составляли 23,1%, 28,1% и 19,8% соответственно. При дозе 30 мг/кг 1 р./4 нед. и однократных дозах 60 мг/кг максимальные средние значения наблюдались в основном в течение недели первой инфузии, тогда как последующие повышения имели меньшую величину.

Соответственно, M281 снижает уровень IgG в сыворотке, а также уровни аутоантител к AChR и MuSK у пациентов с gMG.

**Пример 7. M281 улучшает показатели MG-ADL и QMG у пациентов с gMG.**

Показатели MG-ADL и QMG измеряли у пациентов, страдающих gMG, после введения M281, как описано в примере 5. У пациента, который получал M281, достигалось существенное и быстрое снижение уровней общего IgG и аутоантител IgG к AChR в сыворотке, которое коррелировало с улучшением по MG-ADL.

Как показано в таблицах 1 и 2, пациенты, получавшие лечение M281, достигали устойчивого среднего улучшения относительно исходного уровня по показателям MG-ADL во всех группах непрерывного введения M281 по сравнению с плацебо в конце периода лечения (день 57).

Таблица 1	Плацебо 1 р./2 нед. (n = 14)	Нипокалимаб			
		5 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (n = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (n = 14)
<b>MG-ADL</b>					
Исходный уровень, среднее значение (СО)	7,3 (2,79)	8,0 (2,75)	8,0 (2,61)	7,9 (2,78)	8,1 (3,25)
День 57, среднее значение (СО)	5,2 (3,09)	5,5 (3,32)	4,0 (2,63)	6,5 (3,84)	4,3 (2,95)
Изменение относительно исходного уровня, среднее значение (СО)	-1,8 (3,22)	-2,5 (2,41)	-3,9 (3,00)	-1,5 (2,82)	-3,9 (3,66)
Среднее по МНК (станд. ош.) <sup>a</sup>	-2,4 (0,9)	-2,4 (0,9)	-3,7 (0,9)	-1,4 (1,0)	-3,7 (0,9)
Разница в средних по МНК (нипокалимаб по сравнению с		-0,0 (1,1)	-1,3 (1,1)	1,0 (1,1)	-1,3 (1,1)

Таблица 1	Плацебо 1 р./2 нед. (n = 14)	Нипокалимаб			
		5 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (n = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (n = 14)
плацебо) <sup>a</sup>					
ДИ 95%		(-2,1, 2,1)	(-3,5, 0,9)	(-1,2, 3,1)	(-3,4, 0,8)
р-значение		0,99	0,24	0,36	0,22
р-значение для критерия линейного тренда изменения относительно исходного уровня <sup>b</sup>	0,03				
р-значение для критерия линейного тренда на основе ранга изменения относительно исходного уровня <sup>c</sup>	0,004				
<b>Показатели QMG</b>					
Исходный уровень, среднее значение (СО)	17,6 (4,20)	15,9 (2,93)	17,1 (4,23)	16,1 (4,07)	16,9 (2,79)
День 57, среднее значение (СО)	13,2 (4,92)	12,2 (4,62)	13,1 (2,64)	14,0 (4,56)	11,3 (4,40)
Изменение относительно исходного уровня, среднее значение (СО)	-3,7 (2,94)	-3,5 (4,10)	-4,1 (3,45)	-1,5 (2,54)	-5,9 (5,30)
Среднее по МНК (станд. ош.) <sup>a</sup>	-3,4 (1,2)	-3,5 (1,1)	-3,9 (1,2)	-1,3 (1,2)	-5,2 (1,1)
Разница в средних по МНК (нипокалимаб по сравнению с плацебо) <sup>a</sup>		-0,1 (1,5)	-0,5 (1,6)	2,1 (1,6)	-1,8 (1,5)
ДИ 95%		(-3,1, 2,9)	(-3,6, 2,6)	(-1,0, 5,2)	(-4,8, 1,2)
р-значение		0,93	0,73	0,18	0,23
<b>Общие показатели MG-QoL-15r</b>					
Исходный уровень, среднее значение (СО)	17,4 (5,24)	15,4 (6,26)	15,6 (7,83)	17,8 (5,87)	15,7 (6,82)
День 57, среднее значение (СО)	15,6 (7,03)	13,6 (7,49)	9,1 (7,88)	16,7 (5,54)	12,0 (8,53)
Изменение относительно исходного уровня, среднее значение (СО)	-2,0 (4,58)	-1,7 (4,16)	-6,8 (5,73)	-1,2 (1,91)	-3,7 (5,37)
Среднее по МНК	-1,9 (1,4)	-2,1 (1,3)	-6,9 (1,4)	-1,3 (1,4)	-4,0 (1,3)

Таблица 1	Плацебо 1 р./2 нед. (n = 14)	Нипокалимаб			
		5 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (n = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (n = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (n = 14)
(станд. ош.) <sup>a</sup>					
Разница в средних по МНК (нипокалимаб по сравнению с плацебо) <sup>a</sup>		-0,2 (1,7)	-5,1 (1,8)	0,6 (1,8)	-2,2 (1,7)
ДИ 95%		(-3,7, 3,2)	(-8,6, -1,5)	(-3,0, 4,1)	(-5,6, 1,3)
р-значение		0,90	0,005	0,754	0,21

<sup>a</sup> Средние по МНК, ДИ и р-значения получены из модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) в день 57 с использованием группы лечения, визита, взаимодействия между группой лечения и визитом и типа аутоантител в качестве фиксированных эффектов и показателя на исходном уровне в качестве независимой переменной. Используемая ковариационная структура — составная симметрия.

<sup>b</sup> Критерий линейного тренда основан на изменении относительно исходного уровня в день 57. Группа лечения с однократной дозой нипокалимаба 60 мг/кг не была включена в этот анализ, и использованные для тестирования линейного тренда коэффициенты составляли -3, -1, 1, 3 для плацебо, 5 мг/кг нипокалимаба 1 р./4 нед., 30 мг/кг нипокалимаба 1 р./4 нед. и 60 мг/кг нипокалимаба 1 р./2 нед. соответственно;

<sup>c</sup> Критерий линейного тренда основан на ранге изменения относительно исходного уровня в день 57. Субъектам без результата в день 57 присваивался наибольший ранг на основании остальных результатов этих субъектов. Группа лечения с однократной дозой нипокалимаба 60 мг/кг не была включена в этот анализ, и использованные для тестирования линейного тренда коэффициенты составляли -3, -1, 1, 3 для плацебо, 5 мг/кг нипокалимаба 1 р./4 нед., 30 мг/кг нипокалимаба 1 р./4 нед. и 60 мг/кг нипокалимаба 1 р./2 нед. соответственно.

ITT — выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»; средние по МНК — средние значения по методу наименьших квадратов; MG-ADL — общий показатель по шкале деятельности повседневной жизни при миастении гравис; MG-QoL-15г — пересмотренная шкала оценки качества жизни при миастении гравис-15; QMG — количественная шкала миастении гравис; 1 р./2 нед. — каждые 2 недели; 1 р./4 нед. — один раз в 4 недели; СО — стандартное отклонение; станд. ош. — стандартная ошибка

Наибольшая процентная доля субъектов с улучшением общего показателя MG-ADL от исходного уровня до дня 57 на 2, 3, 4, 5, 6, 7 или  $\geq 8$  баллов наблюдалась в следующих группах лечения (таблица 2): i) M281 30 мг/кг 1 р./4 нед., в том числе:

5 улучшение на 2 балла, 83,3% пациентов; улучшение на 3 балла, 66,7% пациентов; улучшение на 4 балла, 41,7% пациентов; улучшение на 5 баллов, 41,7% пациентов; улучшение на 6 баллов, 25% пациентов; улучшение на 7 баллов, 25% пациентов; и улучшение на  $\geq 8$  баллов, 8,3% пациентов; и ii) M281 60 мг/кг 1 р./2 нед., в том числе:

улучшение на 2 балла, 85,7% пациентов; улучшение на 3 балла, 78,6% пациентов;

10 улучшение на 4 балла, 50% пациентов; улучшение на 5 баллов, 42,9% пациентов;

улучшение на 6 баллов, 21,4% пациентов; улучшение на 7 баллов, 14,3% пациентов; и улучшение на  $\geq 8$  баллов, 14,3% пациентов. Снижение относительно исходного уровня средних значений общего показателя MG-ADL наблюдалось во всех группах лечения (включая плацебо) в день 85 и день 113 после введения последней дозы в день 57.

- 5 Наибольшее и самое стабильное снижение наблюдалось у субъектов в группах лечения M281 в дозах 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед.

**Таблица 2. Деятельность повседневной жизни при миастении гравис в день 57 — анализ ответивших на лечение пациентов, выборка ITT**

Критерии	Нипокалимаб				
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг; 1 р./4 нед. (N = 13)	60 мг/кг Однократная доза (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Количество субъектов с данными в день 57, n (%)	11 (78,6)	14 (100)	12 (92,3)	13 (100)	14 (100)
С улучшением на 2 балла					
Да	7 (63,6)	9 (64,3)	10 (83,3)	7 (53,8)	12 (85,7)
Нет	4 (36,4)	5 (35,7)	2 (16,7)	6 (46,2)	2 (14,3)
р-значение		1,0000	0,3707	0,6968	0,3500
С улучшением на 3 балла					
Да	5 (45,5)	9 (64,3)	8 (66,7)	5 (38,5)	11 (78,6)
Нет	6 (54,5)	5 (35,7)	4 (33,3)	8 (61,5)	3 (21,4)
р-значение		0,4347	0,4136	1,0000	0,1153
С улучшением на 4 балла					
Да	1 (9,1)	5 (35,7)	5 (41,7)	3 (23,1)	7 (50,0)
Нет	10 (90,9)	9 (64,3)	7 (58,3)	10 (76,9)	7 (50,0)
р-значение		0,1804	0,1550	0,5963	0,0421
С улучшением на 5 балла					
Да	1 (9,1)	2 (14,3)	5 (41,7)	2 (15,4)	6 (42,9)
Нет	10 (90,9)	12 (85,7)	7 (58,3)	11 (84,6)	8 (57,1)
р-значение		1,0000	0,1550	1,0000	0,0900
С улучшением на 6 балла					
Да	1 (9,1)	1 (7,1)	3 (25,0)	1 (7,7)	3 (21,4)
Нет	10 (90,9)	13 (92,9)	9 (75,0)	12 (92,3)	11 (78,6)
р-значение		1,0000	0,5901	1,0000	0,6043
С улучшением на 7 балла					
Да	1 (9,1)	1 (7,1)	3 (25,0)	0	2 (14,3)
Нет	10 (90,9)	13 (92,9)	9 (75,0)	13 (100)	12 (85,7)
р-значение		1,0000	0,5901	0,4583	1,0000



**Таблица 2. Деятельность повседневной жизни при миастении гравис в день 57 — анализ ответивших на лечение пациентов, выборка ITT**

Критерии	Нипокалимаб				
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг; 1 р./4 нед. (N = 13)	60 мг/кг Однократная доза (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
С улучшением на $\geq 8$ баллов					
Да	1 (9,1)	0	1 (8,3)	0	2 (14,3)
Нет	10 (90,9)	14 (100)	11 (91,7)	13 (100)	12 (85,7)
р-значение		0,4400	1,0000	0,4583	1,0000

<sup>1</sup> Р-значения получены с помощью точного теста Фишера, сравнивающего каждую группу активного лечения с группой плацебо.

<sup>2</sup> Процентная доля для категорий улучшения основана на количестве субъектов с данными в день 57.

Более высокая доля пациентов, получавших M281, демонстрировала быстрое улучшение (в течение двух недель лечения) по MG-ADL во всех 4 группах дозирования по сравнению с группой плацебо. 51,9% пациентов, которые получали M281 (все дозы), сообщали о долговременном ответе по MG-ADL (определяемом как улучшение по MG-ADL на  $\geq 2$  балла относительно исходного уровня в течение по меньшей мере 4 последовательных недель во время первых 8 недель лечения) по сравнению с 15,4% получавших плацебо ( $p = 0,017$ ). Быстрый и долговременный ответ по MG-ADL указывает на явный благоприятный клинический эффект терапии нипокалимабом, подчеркивая потенциал для долгосрочного лечения. Наблюдаемые изменения относительно исходного уровня по MG-ADL после введения нипокалимаба в дозах в диапазоне от 5 мг/кг 1 р./4 нед. до 60 мг/кг 1 р./2 нед. были дозозависимыми, наступали быстро и были тесно связаны с началом и величиной снижения уровня IgG или аутоантител к AChR. Эти результаты позволяют предположить, что снижение уровня IgG может использоваться для прогнозирования эффективности в отношении MG у пациентов с gMG.

Продолжительность ответа определяли как количество последовательных недель, в течение которых у субъекта наблюдалось улучшение на  $\geq 2$  балла по MG-ADL (таблица 3). Медианная продолжительность ответа была больше среди субъектов, получавших лечение M281 (в диапазоне от 29,0 до 36,0 дня в группах с разными дозами), по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (15,0 дня). Процентная доля субъектов с долговременным ответом была выше в группах лечения M281 по сравнению с группой лечения плацебо. В день 57 количество субъектов с

долговременным ответом (определяемым как  $\geq 4$  последовательных недели с улучшением на  $\geq 2$  балла по MG-ADL) было выше среди субъектов, получавших M281 (42,9%, 46,2%, 53,9% и 64,3% в группах доз 5 мг/кг 1 р./4 нед., 30 мг/кг 1 р./2 нед., однократной дозы 60 мг/кг и 60 мг/кг 1 р./2 нед. соответственно), по сравнению с группой, получавшей плацебо (14,3%). Различие между вариантами лечения достигало значения  $p = 0,0461$  для группы с однократной дозой 60 мг/кг и значения  $p = 0,0183$  для группы с дозой 60 мг/кг 1 р./2 нед. Кроме того, группа 5 мг/кг 1 р./4 нед. продемонстрировала  $p$ -значение 0,2087, а группа 30 мг/кг 1 р./4 нед. продемонстрировала  $p$ -значение 0,1032. Процентная доля субъектов с быстрым наступлением долговременного ответа (т. е. к запланированному визиту на неделе 2 [ $\leq 17$  дней после первого введения исследуемого агента]) была выше среди групп лечения M281 по сравнению с группой лечения плацебо и соответствовала следующим значениям: 42,9% ( $p = 0,2087$ ) для группы лечения 5 мг/кг 1 р./4 нед.; 38,5% ( $p = 0,2087$ ) для группы лечения 30 мг/кг 1 р./4 нед.; 46,2% ( $p = 0,1032$ ) для группы лечения с однократной дозой 60 мг/кг; 42,9% ( $p = 0,2087$ ) для группы лечения 60 мг/кг 1 р./4 нед.; и 14,3% для плацебо.

**Таблица 3. Продолжительность ответа до дня 57 — деятельность повседневной жизни при миастении гравис, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

	Плацебо		Нипокалимаб		
	1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Субъекты с улучшением на $\geq 2$ балла по MG-ADL					
Да	11 (78,57)	12 (85,71)	10 (76,92)	13 (100)	12 (85,71)
Нет	3 (21,43)	2 (14,29)	3 (23,08)	0	2 (14,29)
$p$ -значение <sup>c</sup>		1,0000	1,0000	0,2222	1,0000
Продолжительность ответа (дни) <sup>a</sup>					
$n$	11	12	10	13	12
Среднее	17,8	25,0	26,9	25,8	31,9
Стандартное отклонение	15,22	20,80	20,26	18,56	15,04
Минимум	1	1	1	1	1
Медиана	15,0	29,0	36,0	28,0	34,5
Максимум	44	47	46	45	50

Субъекты с долговременным ответом<sup>b</sup>

**Таблица 3. Продолжительность ответа до дня 57 — деятельность повседневной жизни при миастении гравис, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

	Плацебо		Нипокалимаб		
	1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Да	2 (14,29)	6 (42,86)	6 (46,15)	7 (53,85)	9 (64,29)
Нет	12 (85,71)	8 (57,14)	7 (53,85)	6 (46,15)	5 (35,71)
р-значение <sup>с</sup>		0,2087	0,1032	0,0461	0,0183
Продолжительность долговременного ответа (дни) <sup>б</sup>					
п	2	6	6	7	9
Среднее	43,5	44,3	41,8	41,3	39,0
Стандартное отклонение	0,71	1,51	6,37	5,96	8,22
Минимум	43	43	29	28	28
Медиана	43,5	44,0	44,0	43,0	43,0
Максимум	44	47	46	45	50
Субъекты с долговременным ответом в пределах $\leq 17$ дней <sup>б</sup>					
Да	2 (14,29)	6 (42,86)	5 (38,46)	6 (46,15)	6 (42,86)
Нет	12 (85,71)	8 (57,14)	8 (61,54)	7 (53,85)	8 (57,14)
р-значение <sup>с</sup>		0,2087	0,2087	0,1032	0,2087

а. Продолжительность ответа определяют как количество последовательных дней, в течение которых у субъекта наблюдается улучшение на  $\geq 2$  балла по MG-ADL. Если у субъекта наблюдалось улучшение на  $\geq 2$  балла только на одном визите, то продолжительность будет расцениваться как составляющая 1 день.

б. Долговременный ответ определяется как  $\geq 4$  недели (26 дней) с улучшением на  $\geq 2$  балла по MG-ADL.

с. Р-значение получено с помощью точного теста Фишера, сравнивающего группу плацебо с каждой группой дозы нипокалимаба.

5      Время до ответа определяли как время от первой инфузии до первого улучшения на  $\geq 2$  балла по MG ADL. Медианное время до ответа находилось в диапазоне от 15,0 до 15,5 дня в группах с разными дозами у субъектов, получавших M281, и составило 16,0 дня у субъектов, получавших плацебо.

В день 57 (перед последней дозой) наибольшее снижение относительно исходного уровня средних значений общего показателя QMG наблюдалось у субъектов в группах лечения M281 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед. (таблица 1).

Лечение M281 приводило к следующим изменениям относительно исходного уровня оценки по шкале QMG: Среднее по МНК -0,1,  $p = 0,9289$  для группы лечения 5 мг/кг 1 р./4 нед.; Среднее по МНК -0,5,  $p = 0,7304$  для группы лечения 30 мг/кг 1 р./4 нед.; среднее по МНК 2,1,  $p = 0,1845$  для однократной дозы 60 мг/кг; и среднее по МНК -1,8,  $p = 0,2344$  для группы лечения 60 мг/кг 1 р./2 нед. Однократное введение M281 в дозе 60 мг/кг также приводило к значительному снижению средних значений общего показателя QMG вплоть до дня 29 (неделя 4; среднее изменение относительно исходного уровня: -2,2) с максимальным снижением в день 15 (среднее изменение относительно исходного уровня: -4,1). Наибольшая процентная доля субъектов с улучшением общего показателя QMG от исходного уровня до дня 57 на 3, 4, 5, 6, 7 или  $\geq 8$  баллов наблюдалась в следующих группах лечения M281 (таблица 4): i) 30 мг/кг 1 р./4 нед., в том числе: улучшение на 3 балла, 60% пациентов; улучшение на 4 балла, 60% пациентов; улучшение на 5 баллов, 50% пациентов; улучшение на 6 баллов, 40% пациентов; улучшение на 7 баллов, 10% пациентов; и улучшение на  $\geq 8$  баллов, 10% пациентов; и ii) 60 мг/кг 1 р./2 нед., в том числе: улучшение на 3 балла, 76,9% пациентов; улучшение на 4 балла, 76,9% пациентов; улучшение на 5 баллов, 61,5% пациентов; улучшение на 6 баллов, 38,5% пациентов; улучшение на 7 баллов, 23,1% пациентов; и улучшение на  $\geq 8$  баллов, 23,1% пациентов. Снижение средних значений общего показателя QMG после введения последней дозы в день 57 сохранялось вплоть до дня 113 во всех группах лечения.

**Таблица 4. Количественная шкала миастении гравис в день 57 — анализ ответивших на лечение пациентов, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

Критерии	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	Нипокалимаб			
		5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Количество субъектов с данными в день 57, n (%)	11 (78,6)	13 (92,9)	10 (76,9)	11 (84,6)	13 (92,9)
С улучшением на 3 балла					
Да	8 (72,7)	6 (46,2)	6 (60,0)	4 (36,4)	10 (76,9)
Нет	3 (27,3)	7 (53,8)	4 (40,0)	7 (63,6)	3 (23,1)
р-значение		0,2397	0,6594	0,1984	1,0000
С улучшением на 4 балла					
Да	5 (45,5)	5 (38,5)	6 (60,0)	3 (27,3)	10 (76,9)
Нет	6 (54,5)	8 (61,5)	4 (40,0)	8 (72,7)	3 (23,1)
р-значение		1,0000	0,6699	0,6594	0,2060

**Таблица 4. Количественная шкала миастении гравис в день 57 — анализ ответивших на лечение пациентов, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

Критерии	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	Нипокалимаб			
		5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
С улучшением на 5 балла					
Да	5 (45,5)	5 (38,5)	5 (50,0)	1 (9,1)	8 (61,5)
Нет	6 (54,5)	8 (61,5)	5 (50,0)	10 (90,9)	5 (38,5)
р-значение		1,0000	1,0000	0,1486	0,6824
С улучшением на 6 балла					
Да	2 (18,2)	5 (38,5)	4 (40,0)	1 (9,1)	5 (38,5)
Нет	9 (81,8)	8 (61,5)	6 (60,0)	10 (90,9)	8 (61,5)
р-значение		0,3864	0,3615	1,0000	0,3864
С улучшением на 7 балла					
Да	2 (18,2)	5 (38,5)	1 (10,0)	0	3 (23,1)
Нет	9 (81,8)	8 (61,5)	9 (90,0)	11 (100)	10 (76,9)
р-значение		0,3864	1,0000	0,4762	1,0000
С улучшением на $\geq 8$ баллов					
Да	2 (18,2)	3 (23,1)	1 (10,0)	0	3 (23,1)
Нет	9 (81,8)	10 (76,9)	9 (90,0)	11 (100)	10 (76,9)
р-значение		1,0000	1,0000	0,4762	1,0000

<sup>3</sup> Р-значения получены с помощью точного теста Фишера, сравнивающего каждую группу активного лечения с группой плацебо.

<sup>4</sup> Процентная доля для категорий улучшения основана на количестве субъектов с данными в день 57.

5 Долговременный ответ определяли как количество последовательных дней, в течение которых у субъекта наблюдается улучшение на  $\geq 3$  балла по QMG. В день 57 процентная доля субъектов с долговременным ответом была выше в большинстве групп лечения M281 и составляла: 35,7%,  $p = 1$  для 5 мг/кг 1 р./4 нед.; 38,5%,  $p = 0,6946$  для 30 мг/кг 1 р./4 нед.; 15,38%,  $p = 0,6483$  для однократной дозы 60 мг/кг; и 42,9%,  $p = 0,6946$  для 60 мг/кг 1 р./2 нед. по сравнению с группой плацебо (28,57%) (таблица 5).

**Таблица 5. Продолжительность ответа до дня 57 — количественная шкала миастении гравис, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

	Нипокалимаб				
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Субъекты с улучшением на $\geq 3$ балла по QMG					
Да	10 (71,43)	11 (78,57)	11 (84,62)	9 (69,23)	11 (78,57)
Нет	4 (28,57)	3 (21,43)	2 (15,38)	4 (30,77)	3 (21,43)
р-значение <sup>c</sup>		1,0000	0,6483	1,0000	1,0000
Продолжительность ответа (дни) <sup>a</sup>					
n	10	11	11	9	11
Среднее	22,0	23,0	25,0	13,8	23,2
Стандартное отклонение	19,16	20,61	18,84	18,03	21,68
Минимум	1	1	1	1	1
Медиана	16,0	15,0	24,0	1,0	31,0
Максимум	44	47	44	44	50
Субъекты с долговременным ответом <sup>b</sup>					
Да	4 (28,57)	5 (35,71)	5 (38,46)	2 (15,38)	6 (42,86)
Нет	10 (71,43)	9 (64,29)	8 (61,54)	11 (84,62)	8 (57,14)
р-значение <sup>c</sup>		1,0000	0,6946	0,6483	0,6946
Продолжительность долговременного ответа (дни) <sup>b</sup>					
n	4	5	5	2	6
Среднее	43,3	43,8	43,2	43,5	41,7
Стандартное отклонение	0,50	2,17	0,45	0,71	6,19
Минимум	43	41	43	43	31
Медиана	43,0	44,0	43,0	43,5	43,0
Максимум	44	47	44	44	50
Субъекты с долговременным ответом в пределах $\leq 17$ дней <sup>b</sup>					
Да	4 (28,57)	4 (28,57)	5 (38,46)	2 (15,38)	5 (35,71)
Нет	10 (71,43)	10 (71,43)	8 (61,54)	11 (84,62)	9 (64,29)
р-значение <sup>c</sup>		1,0000	0,6946	0,6483	1,0000

**Таблица 5. Продолжительность ответа до дня 57 — количественная шкала миастении гравис, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

	Нипокалимаб			
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная 60 мг/кг доза 60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)

а. Продолжительность ответа определяют как количество последовательных дней, в течение которых у субъекта наблюдается улучшение на  $\geq 3$  балла по QMG. Если у субъекта наблюдалось улучшение на  $\geq 3$  балла только на одном визите, то продолжительность будет расцениваться как составляющая 1 день.

б. Долговременный ответ определяется как  $\geq 4$  недели (26 дней) с улучшением на  $\geq 3$  балла по QMG.

с. Р-значение получено с помощью точного теста Фишера, сравнивающего группу плацебо с каждой группой дозы нипокалимаба.

Продолжительность ответа определяли как количество последовательных недель, в течение которых у субъекта наблюдалось улучшение на  $\geq 3$  балла по QMG.

Наибольшая медианная продолжительность ответа наблюдалась в группе 60 мг/кг

5 1 р./2 нед. (31,0 дня), за которой следовала группа 30 мг/кг 1 р./4 нед. (24,0 дня).

Медианная продолжительность ответа была наиболее короткой в группе однократной дозы 60 мг/кг (1,0 дня), за которой следовали группа 5 мг/кг 1 р./4 нед. (15,0 дня) и группа плацебо (16,0 дня). Самая высокая процентная доля субъектов с

10 долговременным ответом наблюдалась в группе дозы 60 мг/кг 1 р./2 нед., за которой

следовали группа 30 мг/кг 1 р./4 нед. и группа 5 мг/кг 1 р./4 нед. Медианная

продолжительность долговременного ответа находилась в диапазоне от 43,0 до 44,0 дня в группах с разными дозами у субъектов, получавших M281, и составляла 43,0 дня у

субъектов, получавших плацебо. Процентная доля субъектов с долговременным

15 ответом в течение  $\leq 17$  дней была выше в группе 30 мг/кг 1 р./4 нед. (38,5%,  $p = 0,6946$ )

и группе 60 мг/кг 1 р./2 нед. (35,7%,  $p = 1$ ), ниже в группе однократной дозой 60 мг/кг (15,4%,  $p = 0,6483$ ) и схожей в группе 5 мг/кг 1 р./4 нед. (28,6%,  $p = 1$ ) по сравнению с

группой лечения плацебо (28,6%). Время до ответа определяли как время от первой инфузии до первого улучшения на  $\geq 3$  балла по QMG. Медианное время до ответа

среди субъектов, получавших M281 (в диапазоне от 15,0 до 16,0 дня в группах с

20 разными дозами), было меньше по сравнению с наблюдаемым у субъектов, получавших

плацебо (22,0 дня). Данные показывают, что M281 улучшает показатели MG-ADL и

QMG у пациентов с gMG.

**Пример 8. M281 улучшает показатель MG-QoL-15r и статус по классификации MGFA у пациентов с gMG.** Показатели MG-QoL-15r и MGFA измеряли у пациентов, страдающих gMG, после введения M281, как описано в примере 5. Снижение общего показателя MG-QoL-15r с течением времени наблюдалось после введения исследуемого агента во всех группах лечения, включая группу плацебо. В день 57 (перед последней дозой) наибольшее снижение относительно исходного уровня средних значений общего показателя MG-QoL-15r наблюдалось у субъектов в группах лечения M281 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед. и включало следующие показатели: среднее по МНК -2,1,  $p = 0,9008$  для 5 мг/кг 1 р./4 нед.; среднее по МНК -6,9,  $p = 0,0054$  для 30 мг/кг 1 р./4 нед.; среднее по МНК -1,3,  $p = 0,7540$  для однократной дозы 60 мг/кг; и среднее по МНК -4,0,  $p = 0,2135$  для группы лечения с дозой 60 мг/кг 1 р./2 нед. (таблица 1).

Однократное введение M281 в дозе 60 мг/кг также приводило к значительному снижению средних значений общего показателя MG-QoL-15r вплоть до дня 29 (неделя 4), но затем показатели повышались. Снижение средних значений общего показателя MG-QoL-15r с течением времени после введения последней дозы в день 57 сохранялось вплоть до визита в день 113 во всех группах лечения, включая группу плацебо. В день 57 показатели MGFA продемонстрировали: улучшение у 21,4%, статус без изменения у 64,3%,  $p = 0,2156$ , для 5 мг/кг 1 р./4 нед.; улучшение у 53,8%, статус без изменения у 23,1%, ухудшение у 7,7%,  $p = 0,3774$ , для группы 30 мг/кг 1 р./4 нед.; улучшение у 30,8%, статус без изменения у 61,5%,  $p = 0,4176$ , для группы однократной дозы 60 мг/кг; и улучшение у 50%, статус без изменения у 28,6%, ухудшение у 7,1%,  $p = 0,4928$ , для группы 60 мг/кг 1 р./2 нед. (таблица 8).

**Таблица 8. Сдвиг по клинической классификации Американского фонда миастении гравис от исходного уровня до дня 57, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

MGFA в день 57	Нипокалимаб				
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг (N = 13)	60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 14)
Количество субъектов с данными в день 57, n (%)	12 (85,7)	12 (85,7)	11 (84,6)	12 (92,3)	12 (85,7)
Статус по клинической классификации MGFA					
Улучшение	6 (42,9)	3 (21,4)	7 (53,8)	4 (30,8)	7 (50,0)
Совпадает	6 (42,9)	9 (64,3)	3 (23,1)	8 (61,5)	4 (28,6)
Ухудшение	0	0	1 (7,7)	0	1 (7,1)



**Таблица 8. Сдвиг по клинической классификации Американского фонда миастении гравис от исходного уровня до дня 57, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»**

MGFA в день 57	Нипокалимаб			
	Плацебо 1 р./2 нед. (N = 14)	5 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 14)	30 мг/кг 1 р./4 нед. (N = 13)	Однократная доза 60 мг/кг 1 р./2 нед. (N = 13)
p-значение		0,2156	0,3774	0,4176
				0,4928

<sup>5</sup> p-значения получены с помощью теста Кохрана — Мантеля — Хензеля, сравнивающего каждую группу активного лечения с группой плацебо

В день 57 наивысшая процентная доля субъектов с улучшенным статусом по классификации MGFA в день 57 наблюдалась в группах лечения 30 мг/кг 1 р./4 нед. и 60 мг/кг 1 р./2 нед. На исходном уровне большинство субъектов имели статус по классификации MGFA < IIIa (в диапазоне от 69,2% до 78,6% во всех группах лечения). У большинства этих субъектов статус по классификации MGFA либо улучшился, либо оставался неизменным вплоть до дня 57. Соответственно, M281 улучшает показатель MG-QoL-15 и статус по классификации MGFA.

**Пример 9. Лечение миастении гравис с M281 существенно не увеличивает уровень холестерина.** В последнее время сообщалось о повышении уровней общего холестерина и липопротеина низкой плотности (ЛПНП) при применении другого экспериментального антитела к FcRn, отличного от M281, принадлежащего к тому же фармакологическому классу антагонистов FcRn. Эти результаты послужили причиной рассмотрения данных по липидам в завершенных и продолжающихся исследованиях M281, проводимых спонсором. В исследованиях генерализованной миастении гравис фазы 1 с участием здоровых добровольцев и фазы 2 наблюдалось бессимптомное дозозависимое обратимое повышение средних уровней общего холестерина не натошак до 25% относительно исходного уровня. При самой высокой дозе 60 мг/кг каждые 2 недели (1 р./2 нед.) среднее процентное изменение уровня общего холестерина увеличивалось до стабильного максимума от 21% до 23% выше исходного уровня в течение 1 месяца после начала введения препарата и уменьшилось примерно до исходного уровня через 1–2 месяца после последней дозы. Максимальные средние процентные увеличения уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП в группе 30 мг/кг 1 р./4 нед. составляли 9,3%, 8,4%, 17,9%; в группе с однократной дозой 60 мг/кг составляли 15,6%, 13% и 23,3%; в группе 60 мг/кг 1 р./2 нед. составляли 23,1%, 28,1% и 19,8% соответственно. При дозе 30 мг/кг 1 р./4 нед. и однократных дозах 60 мг/кг максимальные средние значения наблюдались в основном в течение недели первой

инфузии, тогда как последующие повышения имели меньшую величину. Соотношение холестерина : ЛПВП составляло  $< 5\%$  во всех группах доз. С учетом этих результатов были проведены следующие оценки: 1) оценка липидов (общего холестерина, ЛПВП, расчетного ЛПНП и триглицеридов) в условиях натошак и не натошак во множестве временных точек в период лечения и период без лечения, 2) критерий исключения для пациентов с недавно перенесенным значимым сердечно-сосудистым явлением, 3) рекомендация по контролю отклонений уровня липидов от нормы в соответствии с местными руководствами органов здравоохранения.

**Пример 10. Дизайн исследования фазы 3.** Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости, эффективности, ФД и иммуногенности нипокалимаба по сравнению с плацебо при введении посредством внутривенной (в/в) инфузии взрослым с gMG. После скринингового периода продолжительностью до 4 недель будут набраны приблизительно 150 соответствующих критериям участия пациентов с положительным результатом анализа на аутоантитела (к AChR, MuSK и/или LRP4) и 30 соответствующих критериям участия пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела. Участников рандомизируют в одну из двух групп лечения в соотношении 1 : 1. При рандомизации проводят стратификацию по оценке по шкале MG-ADL на исходном уровне ( $\leq 9$ ,  $> 9$ ), региону (Восточная Азия, США, остальные страны мира) и статусу аутоантител (серопозитивному или серонегативному). Группы лечения включают: 1) инфузию плацебо один раз каждые 2 недели (1 р./2 нед.); и 2) инфузию нипокалимаба в начальной нагрузочной дозе 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг в виде инфузии каждые 2 недели (1 р./2 нед.). Схема внутривенного введения нагрузочной дозы 30 мг/кг в день 1 с последующим в/в введением поддерживающих доз 15 мг/кг 1 р./2 нед. начиная с недели 2 и далее была выбрана на основании наблюдаемых данных исследования фазы 2 и результатов обширных анализов с моделированием популяционной ФК/ФД/эффективности и симуляционных экспериментов для оценки связи между ФК, снижением уровня IgG и оценками по шкале MG-ADL, а также другими конечными показателями эффективности и безопасности (включая уровни сывороточного альбумина и общего холестерина). Результаты показали, что введение в дозе 15 мг/кг 1 р./2 нед. обеспечит наивысший уровень безопасности при почти эквивалентном устойчивом снижении уровня IgG (73,8%) по сравнению с введением в дозе 30 мг 1 р./4 нед. (79,4%) с минимальным дополнительным улучшением по шкале

MG-ADL при минимальной остаточной концентрации в равновесном состоянии. Таким образом, схема введения 15 мг/кг 1 р./2 нед. была выбрана в качестве единственной схемы с поддерживающей дозой для изучения в данном исследовании фазы 3 при gMG. Начиная с исходного уровня (день 1) пациенты получают инфузию исследуемого лекарственного средства (плацебо или нипокалимаба) в течение 15–30 минут 1 р./2 нед. и проходят оценки безопасности, эффективности, ФД и иммуногенности. Оценки эффективности регистрируют каждые 2–4 недели. Оценки эффективности включают в себя оценки по шкалам MG-ADL, QMG, MG-QoL-15г и другие сообщаемые пациентом результаты (PRO). Все визиты за исключением визитов на неделе 1, 3 и 23 (которые будут проводиться посредством связи по телефону) проводят в исследовательском центре. При визите на неделе 24 пациенты имеют возможность включения в отдельное открытое дополнительное исследование (OLE), в котором они получают инфузии нипокалимаба каждые 2 недели. Пациенты, которые не желают продолжать лечение в рамках OLE, или не соответствуют критериям участия для него, или досрочно прекратили участие в настоящем исследовании и не соответствуют критериям участия для OLE, возвращаются в исследовательский центр через 8 недель после их последней инфузии для прохождения оценок безопасности в рамках последующего наблюдения. Пациенты, которые нуждаются в неотложном лечении, могут соответствовать критериям участия для включения в OLE по усмотрению исследователя. Оценки безопасности включают в себя сбор данных о неблагоприятных явлениях (НЯ; включая серьезные НЯ (СНЯ) и НЯ, представляющие особый интерес (НЯОИ)), результаты клинических лабораторных исследований (включая биохимический и общий анализ крови, коагулограмму и анализ мочи), основные показатели состояния организма, ЭКГ, физикальные обследования и оценку по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений (C-SSRS). За контроль безопасности пациентов во время исследования будет отвечать независимый комитет по мониторингу безопасности лекарственных средств (DSMB).

**Пример 11. M281 является безопасным и хорошо переносимым у пациентов с gMG.** В исследовании фазы 3 субъект перед лечением M281 проходит оценку с применением одного или более из: физикального обследования, C-SSRS, основных показателей состояния организма, ЭКГ в 12 отведениях, липидограммы, анализа мочи (тестовая полоска), скрининга мочи на присутствие наркотических веществ, теста на беременность (сыворотка или моча), ФСГ (для женщин в менопаузе), анализа на ВИЧ 1 и 2, гепатит В и С. Дополнительно берут образцы крови и сыворотки для поискового

анализа биомаркеров, анализа на типы Ig и клинических лабораторных оценок.

Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением физикального обследования, C-SSRS, основных показателей состояния

5 организма, ЭКГ в 12 отведениях, липидограммы, анализа мочи (тестовая полоска), скрининга мочи на присутствие наркотических веществ, теста на беременность (сыворотка или моча), ФСГ (для женщин в менопаузе), анализа на ВИЧ 1 и 2, гепатит В и С перед лечением M281 для получения исходных показателей. Субъекту вводят M281 в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 10 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают на предмет изменений основных показателей состояния организма, клинических лабораторных показателей и показателя C-SSRS.

**Пример 12. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL. В**

15 исследовании фазы 3 субъект перед лечением M281 проходит оценку с применением шкалы деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL). Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением MG-ADL перед лечением M281 для получения показателя MG-ADL. Субъекту вводят M281 20 в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают на предмет изменений показателя MG-ADL. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкалы MG-ADL для выявления изменения относительно исходного уровня показателя MG-ADL.

25 **Пример 13. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам QMG и MG-QoL-**

**15г.** В исследовании фазы 3 субъект перед лечением M281 проходит оценку с применением шкал QMG и MG-QoL-15г. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением QMG и MG-QoL-15г перед лечением 30 M281 для получения показателей QMG и MG-QoL-15г. Субъекту вводят M281 в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают на предмет изменений показателей QMG и MG-QoL-15г. Через 24 недели и

на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкал QMG и MG-QoL-15r для определения изменения относительно исходного уровня показателей QMG и MG-QoL-15r.

**Пример 14. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S.** В исследовании фазы 3 субъект перед лечением M281 проходит оценку с применением шкал Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S перед лечением M281 для получения показателей Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S. Субъекту вводят M281 в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают на предмет изменений показателей Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкал Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S для определения изменения относительно исходного уровня по Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C и PGI-S.

**Пример 15. Дизайн клинического исследования у детей.** Это открытое многоцентровое исследование для оценки ФК, ФД, безопасности, переносимости и эффективности исследуемого лекарственного средства у субъектов детского возраста с gMG, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию. Скрининговый период продолжительностью до 28 дней обеспечит достаточное количество времени для выполнения скрининговых оценок и определения пригодности для участия в исследовании. Предлагается набрать в сумме 12 субъектов, по 6 в каждой из двух возрастных когорт: когорта 1 — от  $\geq 12$  лет до  $< 18$  лет; и когорта 2 — от  $\geq 2$  лет до  $< 12$  лет. Фаза активного лечения включает в себя когорты 1 и 2, принадлежность к которым может быть демаскирована и открыта для всех субъектов детского возраста мужского и женского пола, которые соответствуют специфическим критериям включения и исключения. В когорту 1 набирают подростков (в возрасте от 12 до  $< 18$  лет) для оценки ФК, ФД, безопасности и активности исследуемого лекарственного средства. Через двенадцать недель после того, как в когорту 1 будут набраны все участники, проводят промежуточный анализ

для оценки ФК, ФД и данных по безопасности, и если результаты анализа окажутся приемлемыми, инициируют исследование в когорте 2 (участники в возрасте от 2 до < 12 лет). После включения в исследование подростков может проводиться набор в исследование субъектов более младшего возраста в возрасте от 2 до < 12 лет. Всем субъектам вводят исследуемое лекарственное средство посредством в/в инфузии в течение 15–30 минут каждые две недели. Участники в когорте 1 исследования получают однократную нагрузочную дозу 30 мг/кг с последующим введением дозы 15 мг/кг каждые 2 недели (1 р./2 нед.). Дозирование для когорты 2 моделируют на основании всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы 1 до фазы 3 и данные подростков из когорты 1 этого исследования). В общей сумме изучают по меньшей мере 12 субъектов, по меньшей мере 6 в каждой из двух возрастных когорт (подростки и дети младшего возраста). Продолжительность исследования составляет 24 недели с возможностью перейти в долгосрочную расширенную фазу (LTE) после завершения исследования; субъекты, которые досрочно прекратили участие или не переходят в LTE после завершения исследования, проходят оценку безопасности через 8 недель после завершения участия в исследовании. Ожидается, что LTE будет длиться приблизительно 104 недели (~ 2 лет). Все участники когорты 1 в фазе LTE исследования имеют возможность получать инфузию нипокалимаба 1 р./2 нед. (15 мг/кг) или 1 р./4 нед. (30 мг/кг) или изменить фоновые сопутствующие лекарственные средства по усмотрению исследователя. Варианты изменения дозы и схемы лечения участника из когорты 2 во время фазы LTE моделируются и основаны на всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы 1 до фазы 3 и данные подростков из когорты 1 этого исследования). Использовать другую схему дозирования не следует. Участники, которые досрочно прекратили участие или не переходят в LTE после завершения исследования, выполняют визит последующего наблюдения для оценки безопасности через 8 недель после последней инфузии исследуемого вмешательства.

Для оценки ФК и ФД исследуемого лекарственного средства у участников детского возраста с gMG берут образцы крови во время выбранных визитов данного исследования. Образцы сыворотки для оценки иммуногенности берут во время выбранных визитов данного исследования. Образцы биомаркеров берут для оценки механизма действия исследуемого лекарственного средства или для возможного

выявления популяционных подгрупп, которые по-разному реагируют на вмешательство. Ожидается, что продолжительность фазы активного лечения (24 недели) будет достаточной для оценки активности и безопасности, на основании механизма действия нипокалимаба и результатов исследования фазы 2 у взрослых, демонстрирующих эффективность по MG-ADL уже на неделе 2, сохраняющуюся вплоть до дня 57 (основной временной точки проведения оценки в исследовании фазы 2 у взрослых). Сохранение действия нипокалимаба, а также долговременную безопасность нипокалимаба дополнительно оценивают в рамках фазы LTE. Оценки безопасности включают в себя сбор сведений о НЯ и СНЯ, применении сопутствующих лекарственных средств, клинические лабораторные исследования (включая биохимический и общий анализ крови, липидограмму, анализ мочи и оценку уровня общего IgG в сыворотке и титров антител после вакцинации против дифтерии/столбняка), ЭКГ, основные показатели состояния организма, физикальные обследования и определение стадии по Таннеру. Анализ мочи на беременность выполняют только у девочек с репродуктивным потенциалом. Дополнительно оценивают появление суицидальной направленности мышления с использованием Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C-SSRS). Тяжелые или серьезные инфекции, явления гипоальбуминемии (< 20 г/л) и оппортунистические инфекции считаются нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ).

**Пример 16. Нипокалимаб является безопасным и хорошо переносимым у пациентов детского возраста с gMG.** Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с использованием одного или более из: физикального обследования, C-SSRS, основных показателей состояния организма, ЭКГ в 12 отведениях, анализа мочи. Дополнительно берут образцы крови и сыворотки для поискового анализа биомаркеров, анализа на типы Ig и клинических лабораторных оценок. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением физикального обследования, C-SSRS, основных показателей состояния организма, ЭКГ в 12 отведениях, анализа мочи, анализов крови и сыворотки перед лечением нипокалимабом для получения исходных показателей. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего

исследования субъекта оценивают на предмет изменений основных показателей состояния организма, клинических лабораторных показателей и показателя C-SSRS.

**Пример 17. Моделирование внутривенного дозирования для применения у пациентов детского возраста.** Моделируют различные схемы дозирования M281 на основании клинических данных от пациентов подросткового возраста. Моделируют влияние различных схем дозирования на показатель деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL). Среди смоделированных доз присутствуют: около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг. На основании этого моделирования выводят схему дозирования для пациентов более младшего возраста.

**Пример 18. Лечение миастении гравис у пациентов детского возраста антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL.** Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкалы деятельности повседневной жизни при миастении гравис (MG-ADL). Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением MG-ADL перед лечением нипокалимабом для получения показателя MG-ADL. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1, на неделе 1, неделе 2, неделе 3, неделе 4, неделе 6, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 18, неделе 20, неделе 22, неделе 23 и неделе 24 субъекта оценивают на предмет изменений показателя MG-ADL. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкалы MG-ADL для выявления изменения относительно исходного уровня показателя MG-ADL.

**Пример 19. Лечение миастении гравис у пациентов детского возраста антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам QMG и MG-QoL-15r.** Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкал QMG и MG-QoL-15r. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением QMG и MG-QoL-15r перед лечением нипокалимабом для получения показателей QMG и MG-QoL-15r. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и



поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1, на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20, неделе 22 и неделе 24 субъекта оценивают на предмет изменений показателей QMG и MG-QoL-15г. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкал QMG и MG-QoL-15г для определения изменения относительно исходного уровня показателей QMG и MG-QoL-15г.

**Пример 20. Лечение миастении гравис у пациентов детского возраста антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL.**

Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкал Neuro-QoL-Pediatric Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5L (только в более старшей когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL. Субъекта детского возраста с миастенией гравис или субъект с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением шкал Neuro-QoL-Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5L (только в более старшей когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL перед лечением нипокалимабом для получения оценок по шкалам Neuro-QoL-Pediatric Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5L (только в более старшей когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL. Субъекту детского возраста вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1 (за исключением PGI-C), на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20, неделе 22 и неделе 24 субъекта детского возраста оценивают на предмет изменений показателей Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5L, PGI-C, PGI-S и PedsQL. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1 и на неделе 12 субъекта детского возраста оценивают на предмет изменений показателя MGFA. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта детского возраста оценивают с применением шкал Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL для определения изменения относительно исходного уровня показателей Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5L, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL.

**Пример 21. Обоснование дозы для детей.** Предлагаемые уровень дозы и схема дозирования для когорты 1 данного исследования фазы 2/3 у участников подросткового возраста с gMG (т. е. нагрузочная доза 30 мг/кг в/в в день 1 с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг в/в 1 р./2 нед. начиная с недели 2) были основаны на уровне дозы и схеме дозирования, выбранных для исследования фазы 3 у взрослых участников с gMG. Уровень дозы и схема дозирования для исследования фазы 3 у взрослых с gMG были основаны на наблюдаемых данных из исследования фазы 2 у взрослых участников с gMG и результатах обширных анализов с моделированием и симуляционных экспериментов для изучения связи дозозависимого ответа с IgG и MG-ADL с использованием данных из исследований фазы 1 и фазы 2 у взрослых.

Дозирование для когорты 2 настоящего исследования (и как предложено в примере 15) моделируют на основании всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы 1 до фазы 3 и данные подростков из когорты 1 настоящего исследования). В исследовании фазы 2 у взрослых с gMG быстрое дозозависимое снижение уровня IgG наблюдали через одну неделю после начальной дозы во всех группах доз, при этом максимальное снижение уровня IgG было достигнуто на неделе 2 в группах с однократной дозой 60 мг/кг и с дозой 60 мг/кг 1 р./2 нед. Также наблюдались дозозависимые улучшения показателей MG-ADL, свидетельствующие о корреляции между снижением уровня IgG и улучшением показателя MG-ADL. Важно отметить, что нипокалимаб по существу хорошо переносился во всех группах доз. Анализы с моделированием популяционной ФК/ФД/эффективности проводили с использованием данных, полученных из исследований нипокалимаба фазы 1 и фазы 2 у взрослых, для оценки связи между ФК, снижением уровня IgG и MG-ADL в дополнение к другим конечным показателям эффективности и безопасности (включая уровни сывороточного альбумина и холестерина). Результаты показали, что интервал дозирования 1 р./2 нед. обеспечит более продолжительное снижение уровня IgG и уменьшение показателя MG-ADL при всех симулированных уровнях дозы по сравнению с интервалом дозирования 1 р./4 нед. Хотя моделирование и симуляционные эксперименты указывают на численные различия в снижении уровня IgG и уменьшении MG-ADL между схемами дозирования 15 и 30 мг/кг 1 р./2 нед. (спрогнозированное моделью среднее снижение уровня IgG составляет 73,8% по сравнению с 79,4% соответственно), дополнительное снижение уровня IgG на 5,6% при 30 мг/кг 1 р./2 нед. приводит к минимальному дополнительному улучшению по MG-ADL при минимальной остаточной концентрации

в равновесном состоянии, по сравнению с улучшением, ожидаемым при 15 мг/кг 1 р./2 нед. (ФИГ. 10). Таким образом, схема дозирования 15 мг/кг 1 р./2 нед. выбрана в качестве единственной схемы с поддерживающей дозой для изучения в исследовании фазы 3 у взрослых с gMG, поскольку это редкое заболевание с высокой неудовлетворенной потребностью. Более низкие дозы, вероятно, приводят к субоптимальной эффективности, в то время как более высокие дозы могут не приводить к значительному отличию в эффективности, как спрогнозировано для gMG. Предполагаемое воздействие при нагрузочной дозе 30 мг/кг в/в в день 1 с последующим введением поддерживающих доз 15 мг/кг в/в 1 р./2 нед. значительно ниже ФК воздействия, наблюдавшегося при схеме дозирования 60 мг/кг 1 р./2 нед. в исследовании фазы 2 у взрослых с gMG, которая по существу хорошо переносилась согласно доступным в настоящее время данным по безопасности. Ожидается, что схема дозирования, запланированная для исследования фазы 3 у взрослых с gMG, будет обеспечивать среднее снижение уровня альбумина на < 20% и среднее повышение уровня общего холестерина на < 20% в равновесном состоянии. Ожидается, что величины снижения уровня альбумина и повышения уровня общего холестерина не будут клинически значимыми и будут меньше, чем наблюдавшиеся в предыдущих исследованиях у взрослых при схемах дозирования 30 мг/кг в/в еженедельно или 60 мг/кг в/в 1 р./2 нед. Таким образом, ожидается, что доза, предложенная для исследования фазы 3 у взрослых с gMG, будет безопасной и хорошо переносимой. Чтобы предложить схему дозирования для участников подросткового возраста с gMG, была разработана популяционная модель ФК/занятости рецепторов (RO)/IgG с использованием данных от взрослых, причем модель была адаптирована для выбора дозы у участников детского возраста с gMG. На основании данных из литературы в адаптированной модели были учтены 1) более низкие клиренс (CL) и объем распределения (V) у пациентов детского возраста: CL и V были масштабированы по массе тела с учетом аллометрии; и 2) зависимость от возраста и/или массы тела уровней FcRn и IgG на исходном уровне у пациентов детского возраста: уровни FcRn и IgG были масштабированы по возрасту и/или массе тела (Hardiansyah 2018). Результаты симуляционных экспериментов на основе модели продемонстрировали сопоставимые профили ФК и IgG у подростков и взрослых пациентов с gMG при лечении с предложенной дозой и схемой дозирования (ФИГ. 11). Поэтому дозу и схему дозирования, выбранные для исследования фазы 3 у взрослых с gMG, также применяют для когорты 1 этого исследования у пациентов подросткового возраста от 12 до

< 18 лет и корректировка дозы не требуется. Промежуточный анализ для оценки ФК, ФД и данных по безопасности проводят после того, как участники подросткового возраста в когорте 1 завершат первые 12 недель лечения нипокалимабом. Схема дозирования для детей (от 2 до < 12 лет) в когорте 2 выбрана на основе ФК-ФД моделирования и симуляционных экспериментов с использованием всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы 1 до фазы 3 и данные подростков из когорты 1 этого исследования). В промежуточном ФК-ФД моделировании и симуляционных экспериментах CL и V масштабируют по массе тела или площади поверхности тела (BSA), а FcRn и IgG будут масштабировать по возрасту, массе тела или BSA. В зависимости от результатов промежуточного анализа может потребоваться корректировка дозы для детей в когорте 2.

Варианты осуществления и примеры, представленные в настоящем документе, демонстрируют, что антитело к FcRn, например, без ограничений, M281, является эффективным для лечения миастении гравис согласно результатам измерения по одному или более индексам и исходам, представленным в настоящем документе.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Несмотря на описание различных вариантов осуществления со ссылкой на определенные аспекты очевидно, что специалисты в данной области могут найти другие аспекты и модификации этих вариантов осуществления без отступления от сущности и объема вариантов осуществления. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие аспекты и эквивалентные модификации.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающий введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к человеческому неонатальному Fc-рецептору (FcRn) с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:

тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

легкую цепь, содержащую определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5;

при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке.

2. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

3. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

4. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

5. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

5

6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором введение является внутривенным или подкожным.

10

7. Способ по любому из пп. 1–6, причем введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% масс./об. до около 0,005% масс./об. полисорбата 80.

15

8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг.

20

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.

25

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором поддерживающую дозу вводят: через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения начальной нагрузочной дозы; и через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения предшествующей поддерживающей дозы.

30

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором: начальную нагрузочную дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут; и поддерживающую дозу вводят субъекту в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.

12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором IgG в сыворотке представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 или любую их комбинацию и при этом снижение

составляет по меньшей мере 20% относительно исходного уровня или по меньшей мере 30% относительно исходного уровня.

13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором введение антитела к FcRn  
5 снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%,  
не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не  
более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного  
уровня сывороточного альбумина.

10 14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором введение снижает уровень  
аутоантител в сыворотке, причем:

аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым  
рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к  
белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к  
15 агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам,  
антител к коллагену Q и антител к кортактину; и

снижение составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей  
мере 85%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по  
20 меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

15. Способ по п. 14, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень  
антител к AChR на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей  
мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 50%  
или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

25 16. Способ по любому из пп. 14–15, в котором введение антитела к FcRn  
снижает уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, на по меньшей мере 90%,  
на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 75%, на по  
меньшей мере 50% или на по меньшей мере 25% относительно исходного уровня  
30 антител к MuSK.

17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором у пациента достигается  
изменение относительно исходного уровня показателя деятельности повседневной  
жизни при миастении гравис (MG-ADL), показателя количественной шкалы миастении

гравис (QMG), показателя по шкале оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов (MG-QoL-15r), показателя Американского фонда миастении гравис (MGFA) или любой их комбинации.

5           18.       Способ по любому из пп. 1–17, в котором введение антитела к FcRn субъекту существенно не увеличивает уровни общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения антитела к FcRn.

10

19.       Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к FcRn для введения пациенту, страдающему от миастении гравис, причем:

15           антитело к FcRn вводят пациенту внутривенно или подкожно в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn; и

          антитело к FcRn содержит:

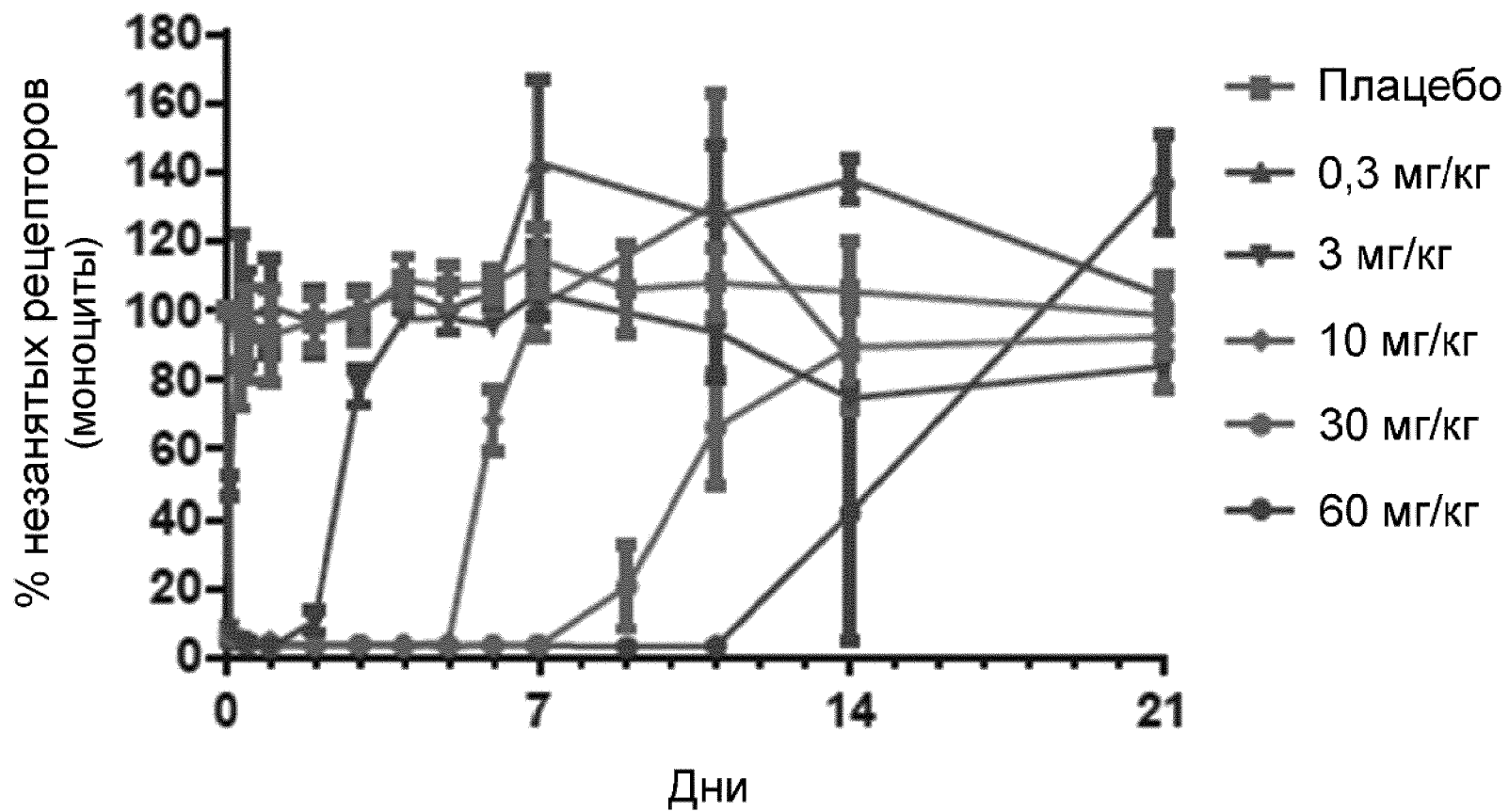
          тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и

20           легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5.

20.       Фармацевтическая композиция по п. 19, причем начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг, и при этом поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.

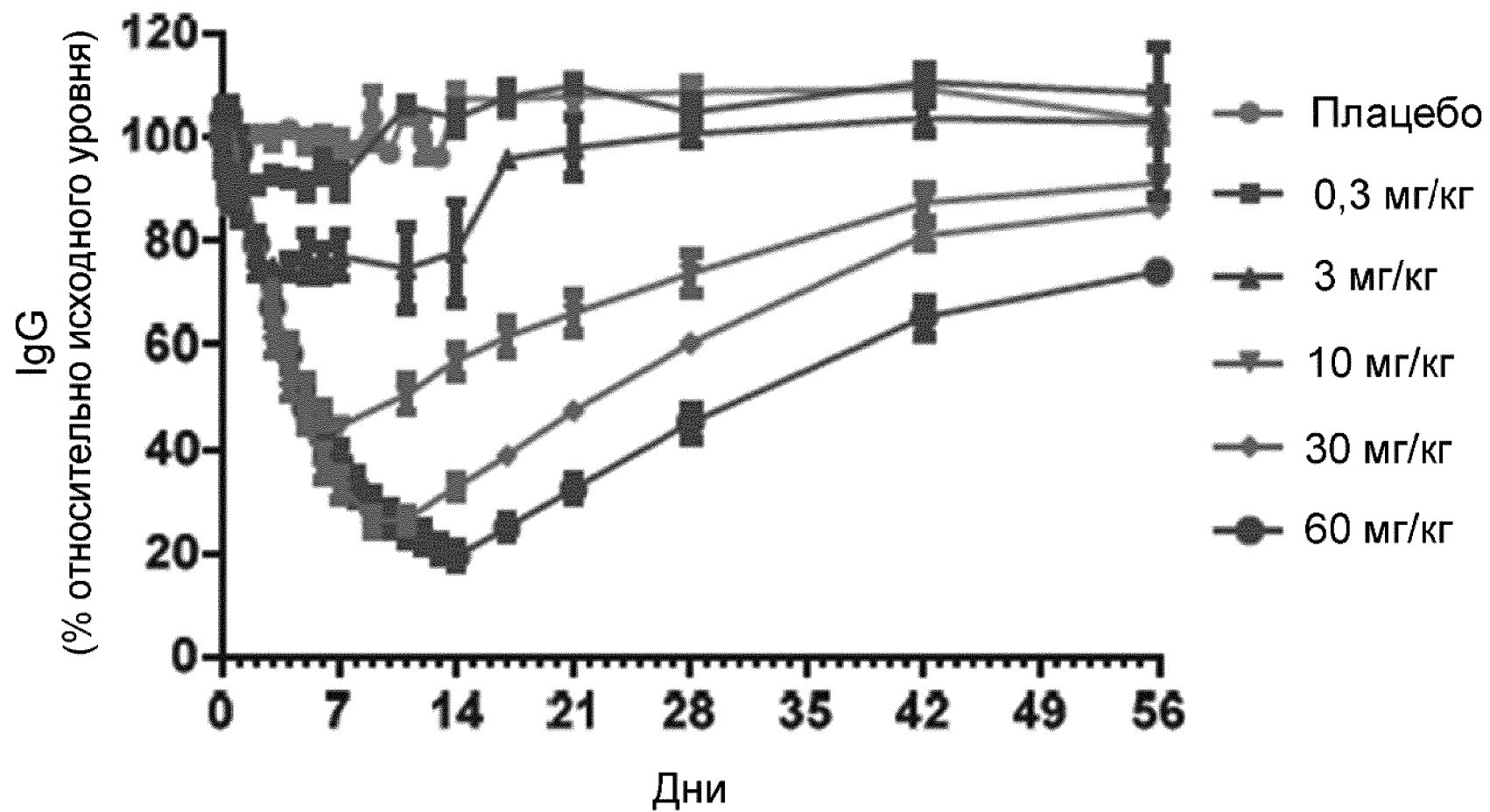
25





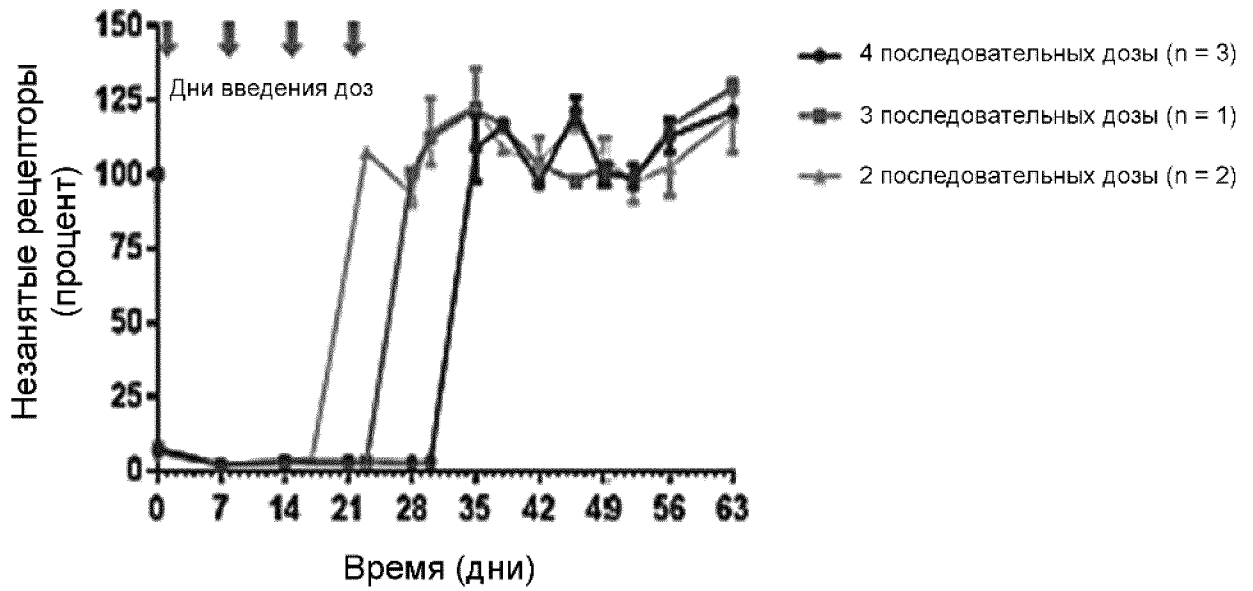
Сокращения: FcRn — неонатальный Fc-рецептор; CO — стандартное отклонение.

ФИГ. 1

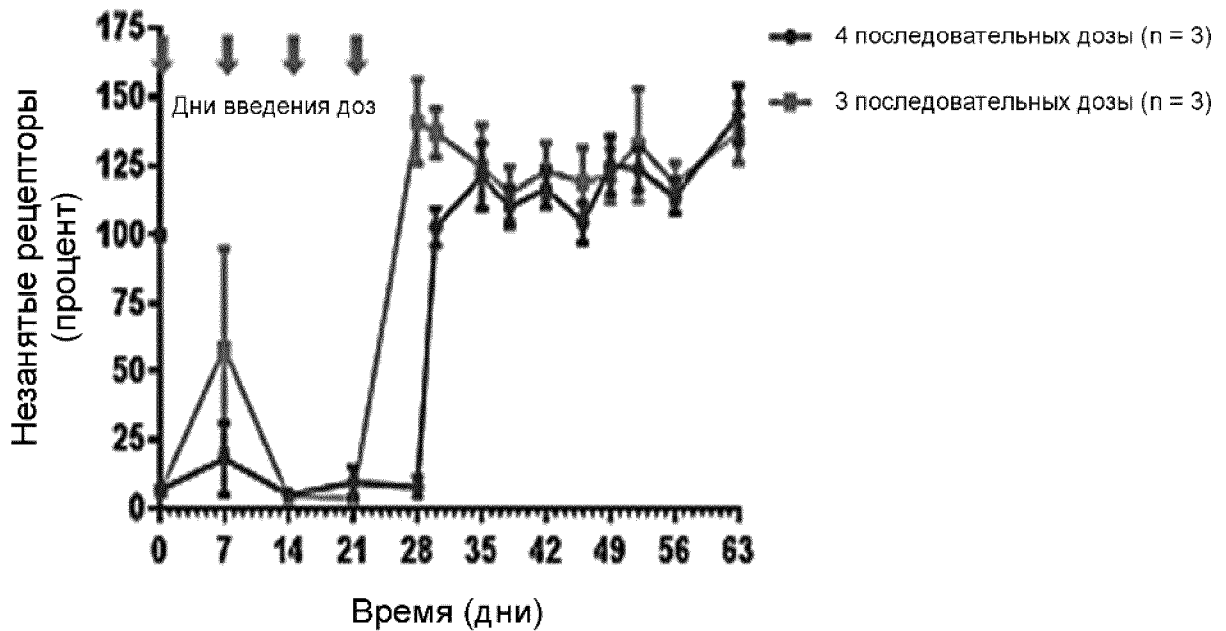


Сокращения: IgG — иммуноглобулин G; CO — стандартное отклонение.

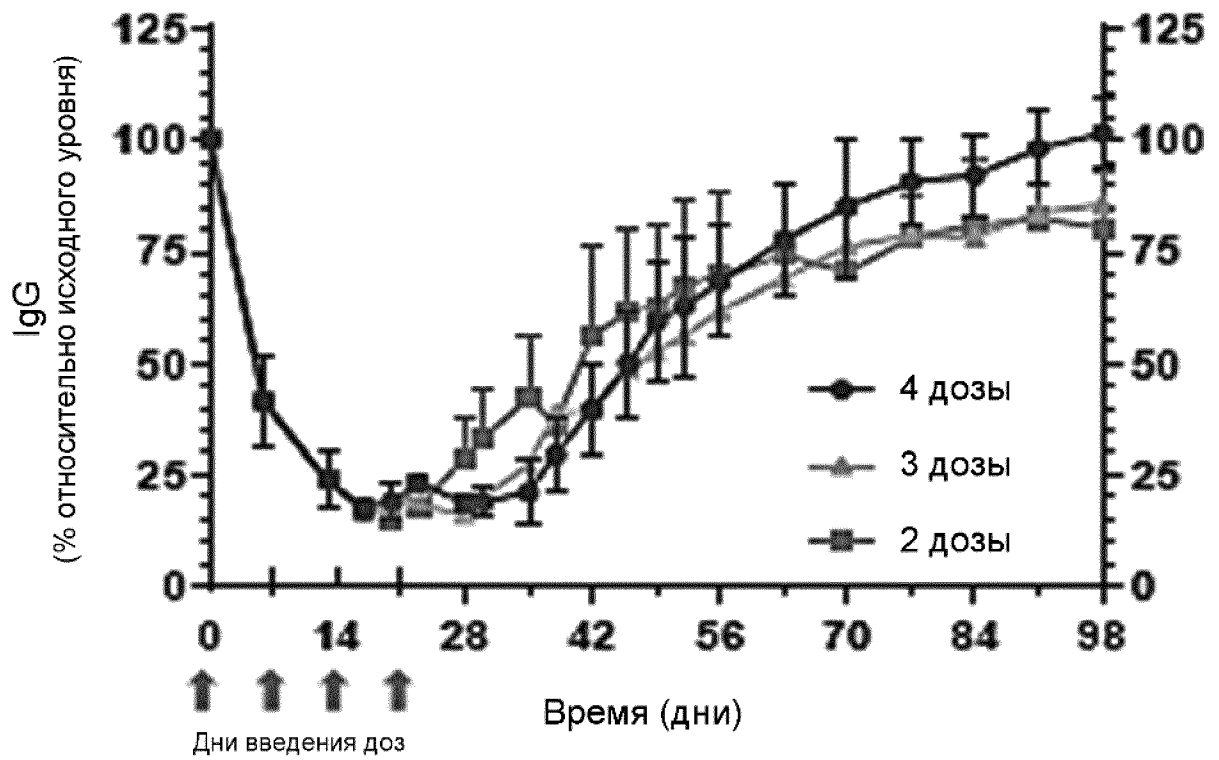
ФИГ. 2



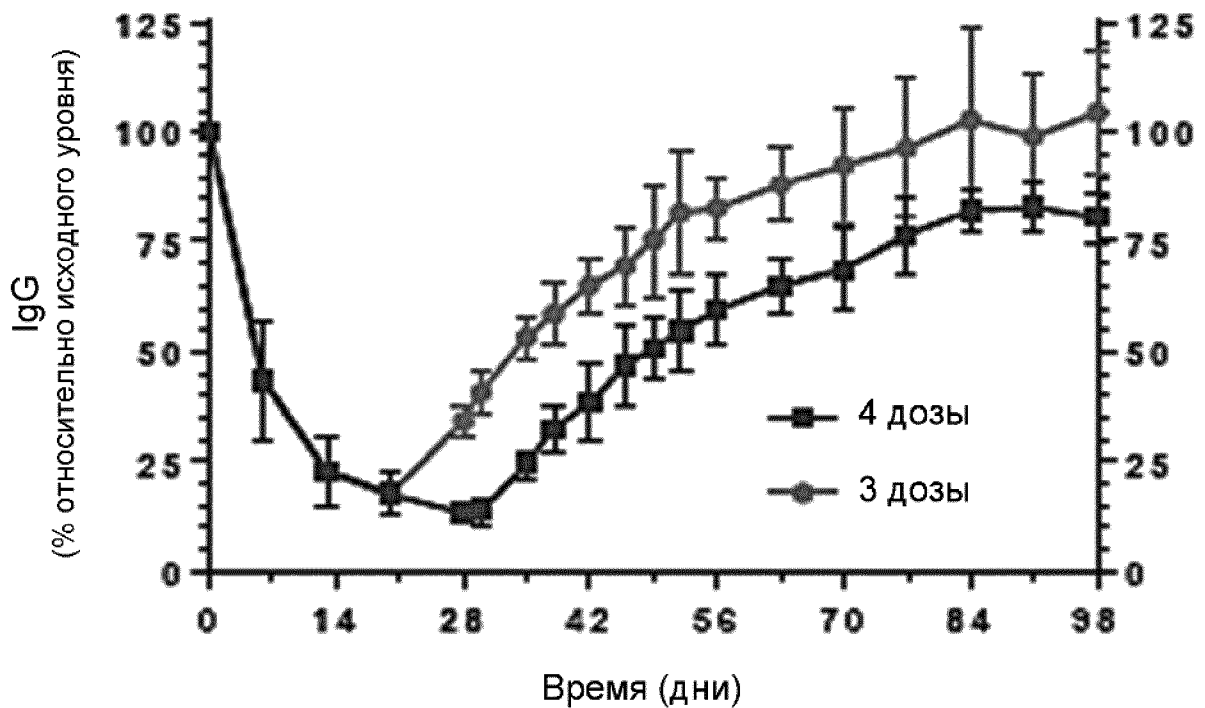
ФИГ. 3А



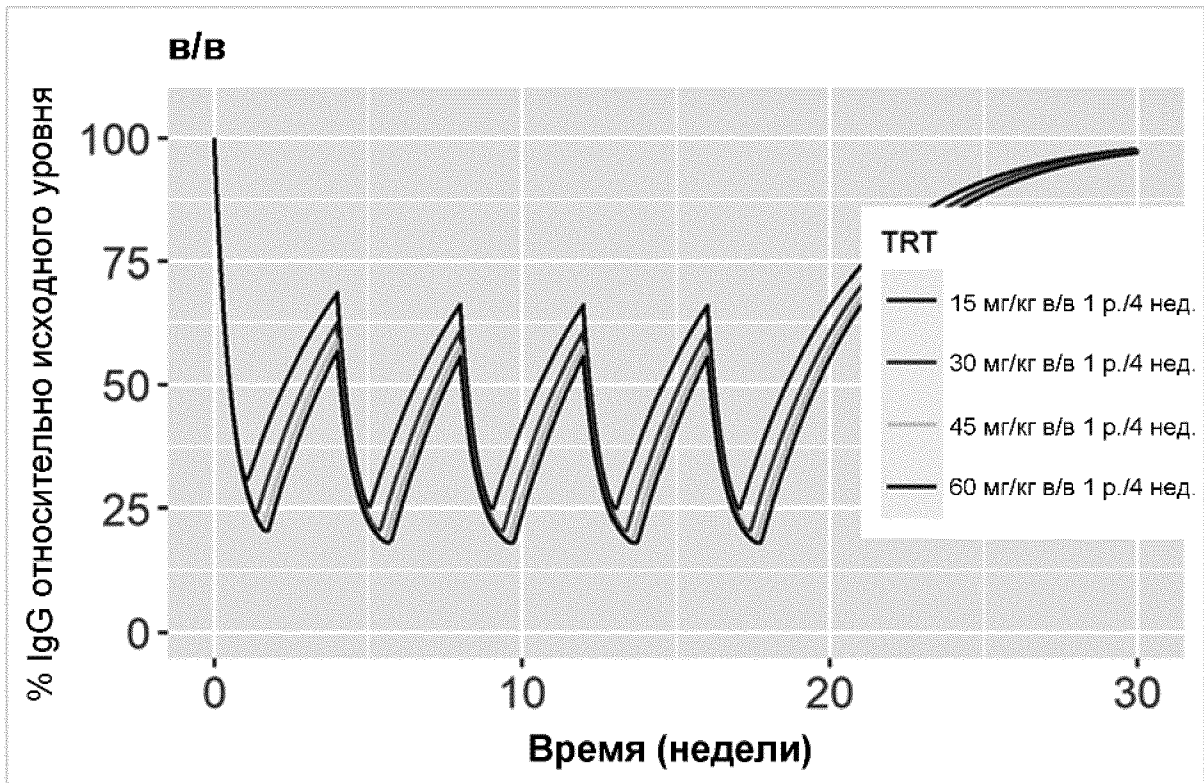
ФИГ. 3Б



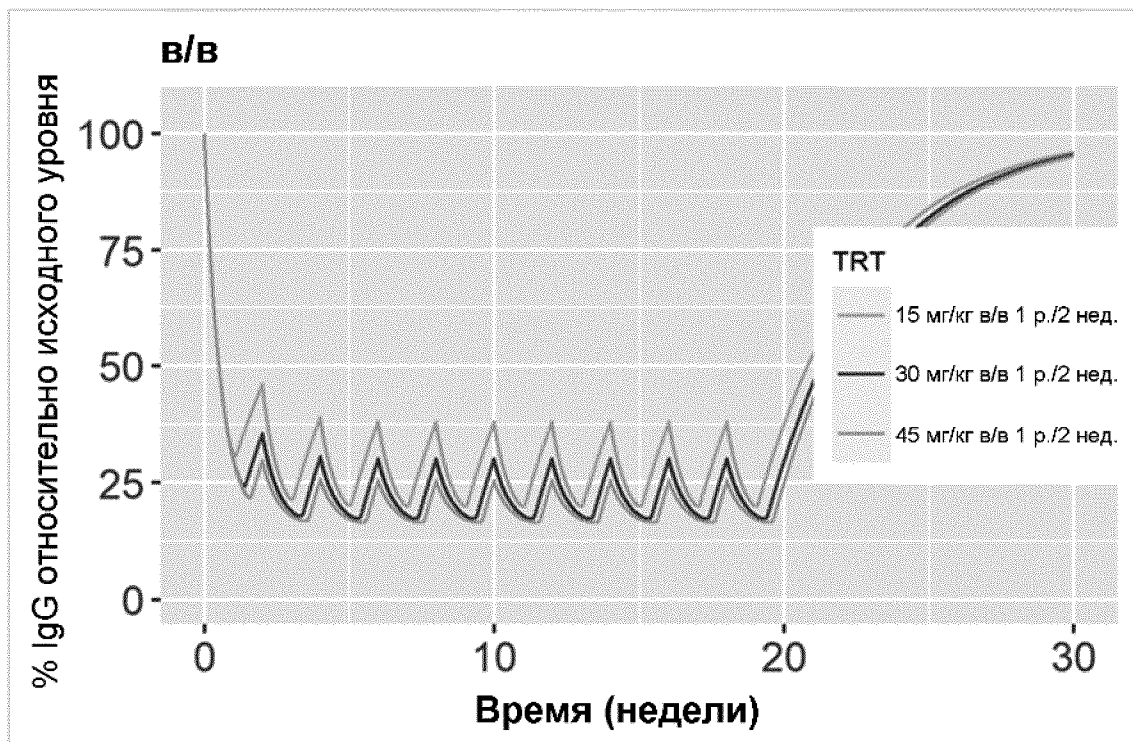
ФИГ. 4А



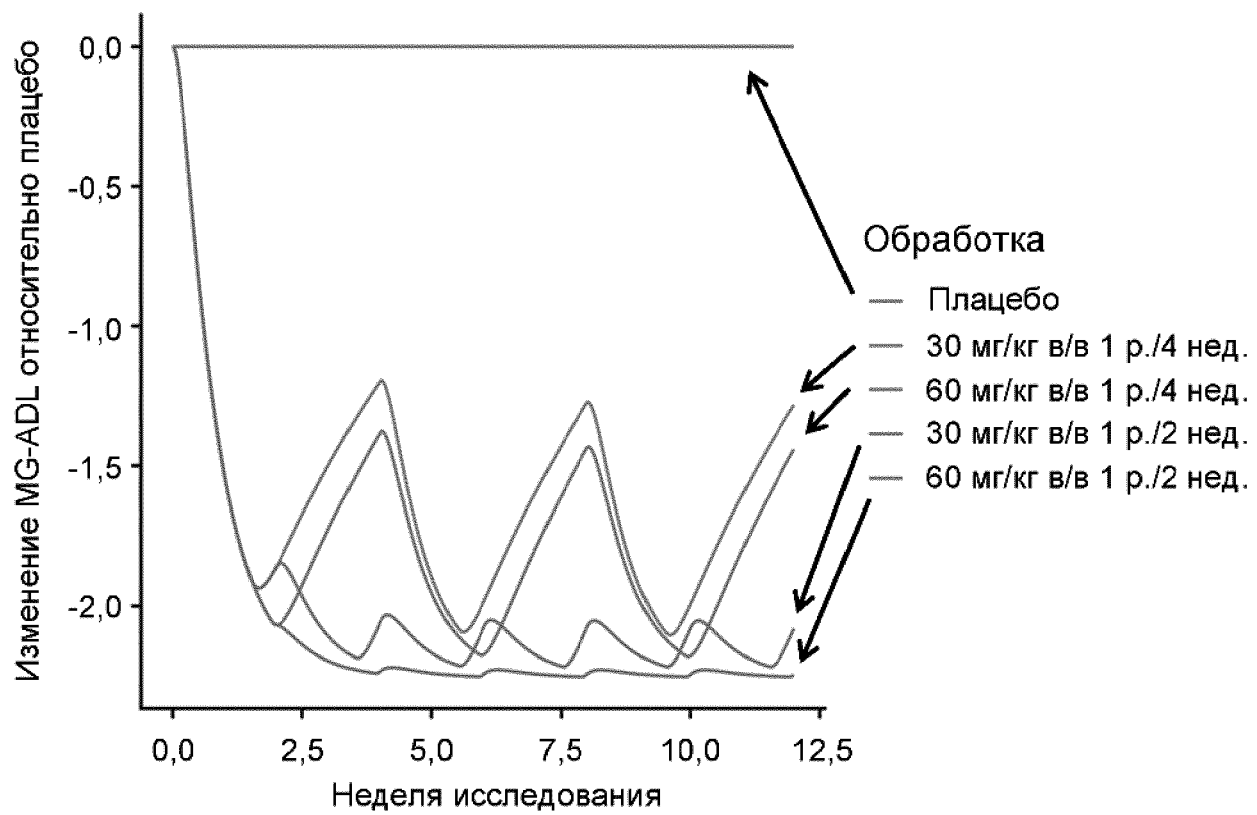
ФИГ. 4Б



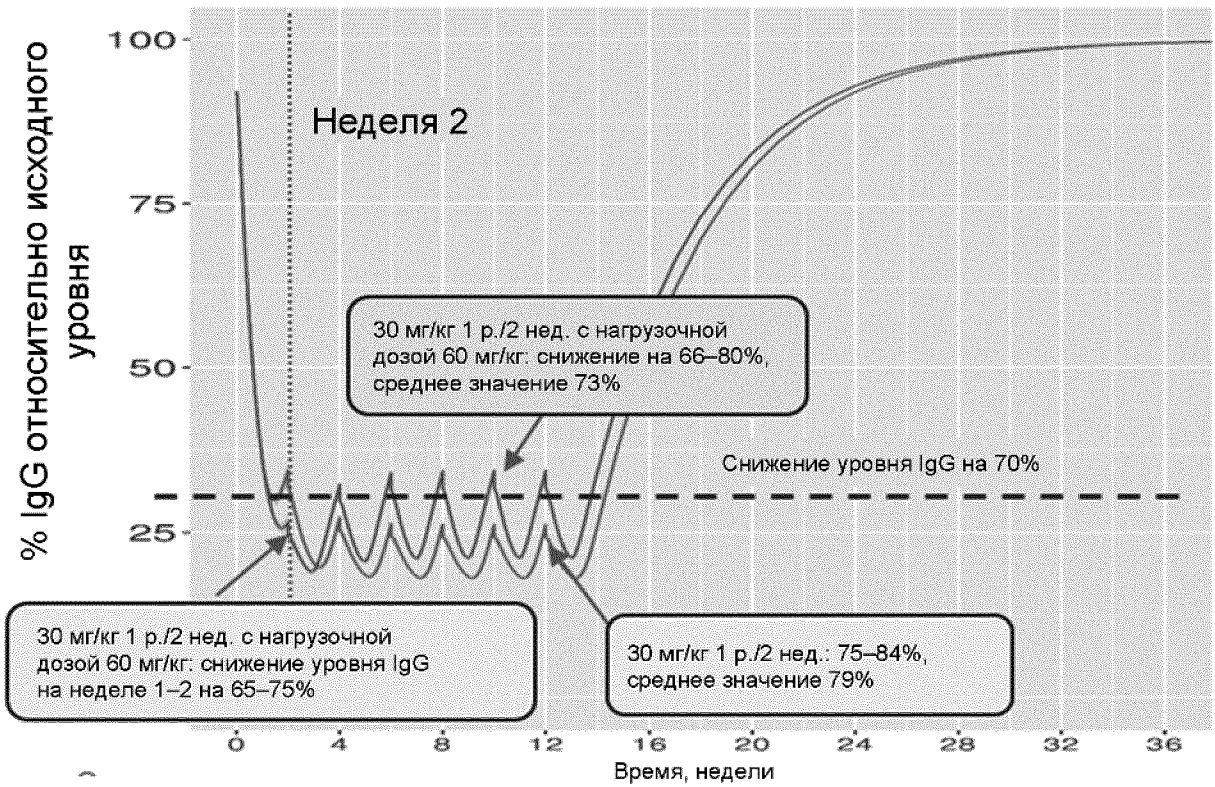
ФИГ. 5А



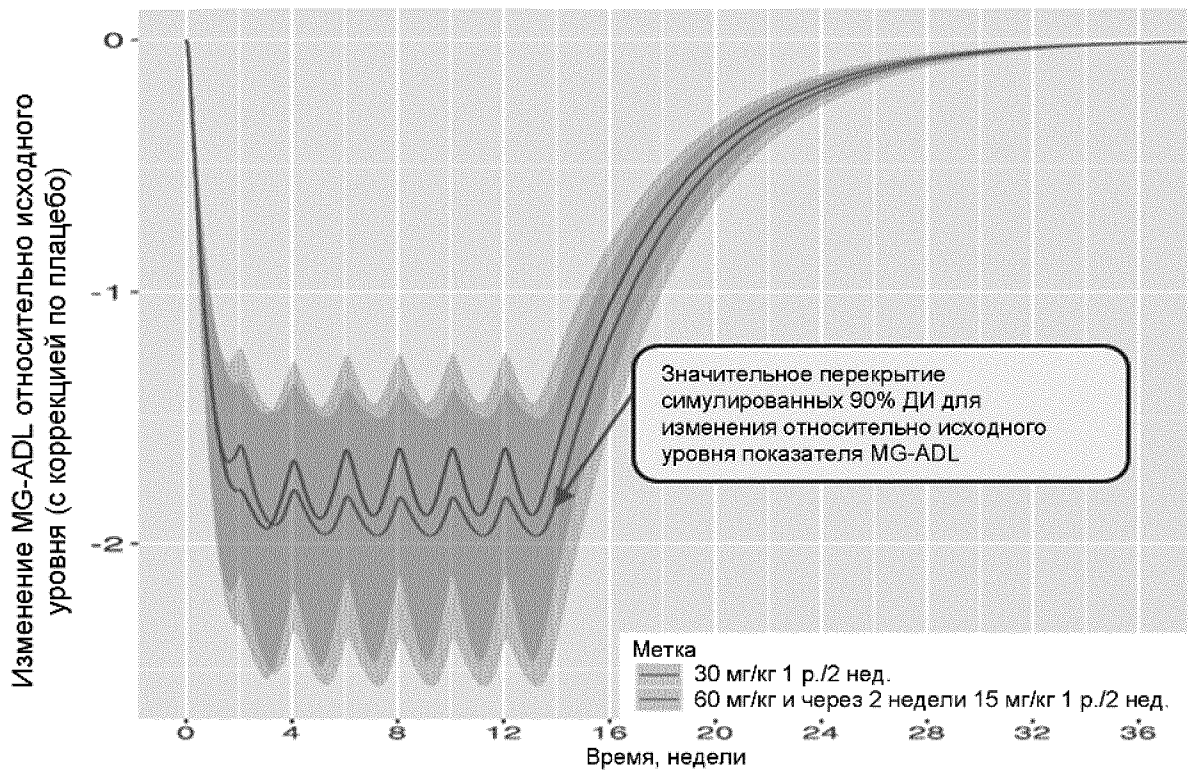
ФИГ. 5Б



ФИГ. 6

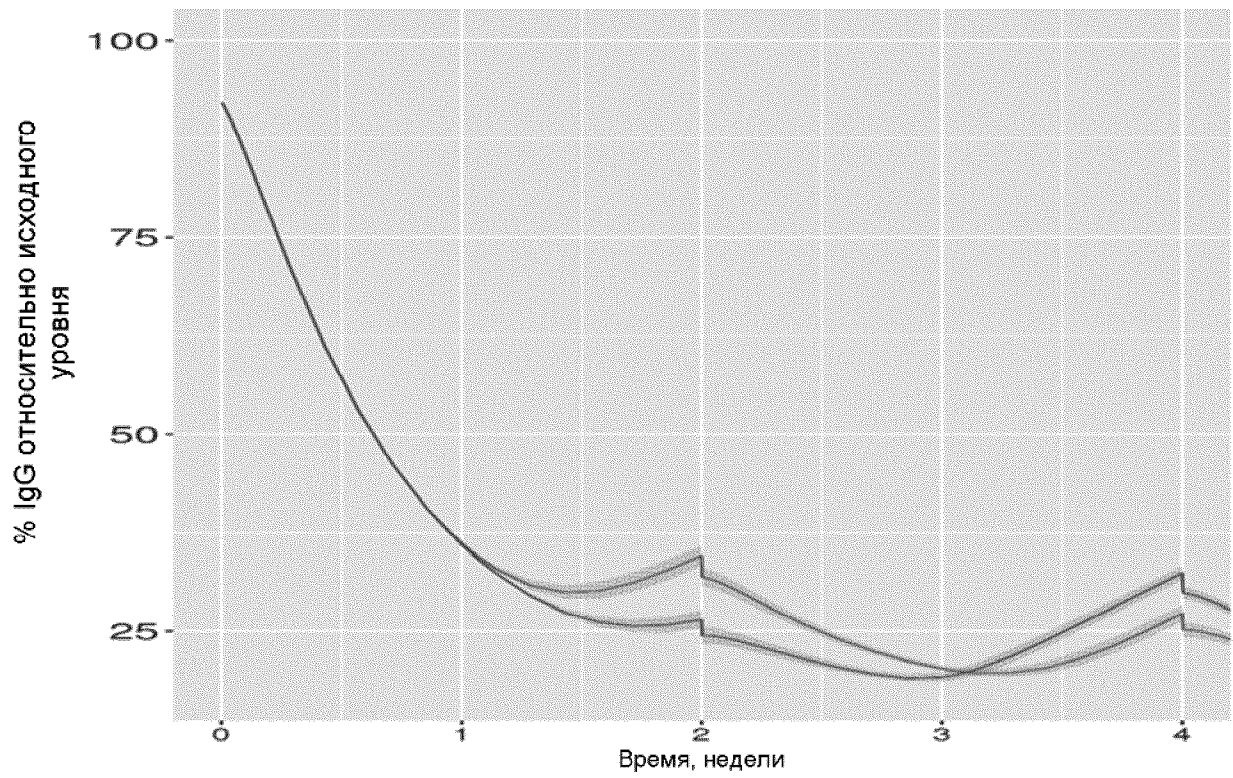


ФИГ. 7А

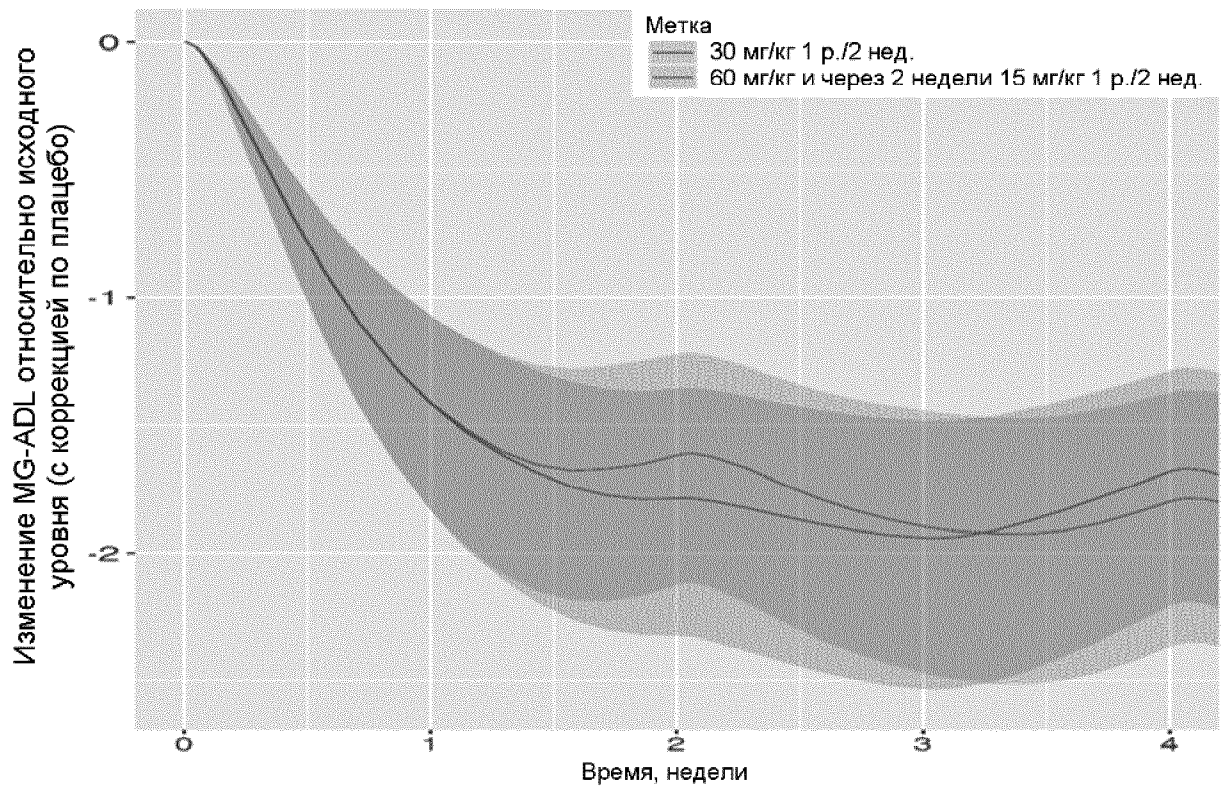


ФИГ. 7Б



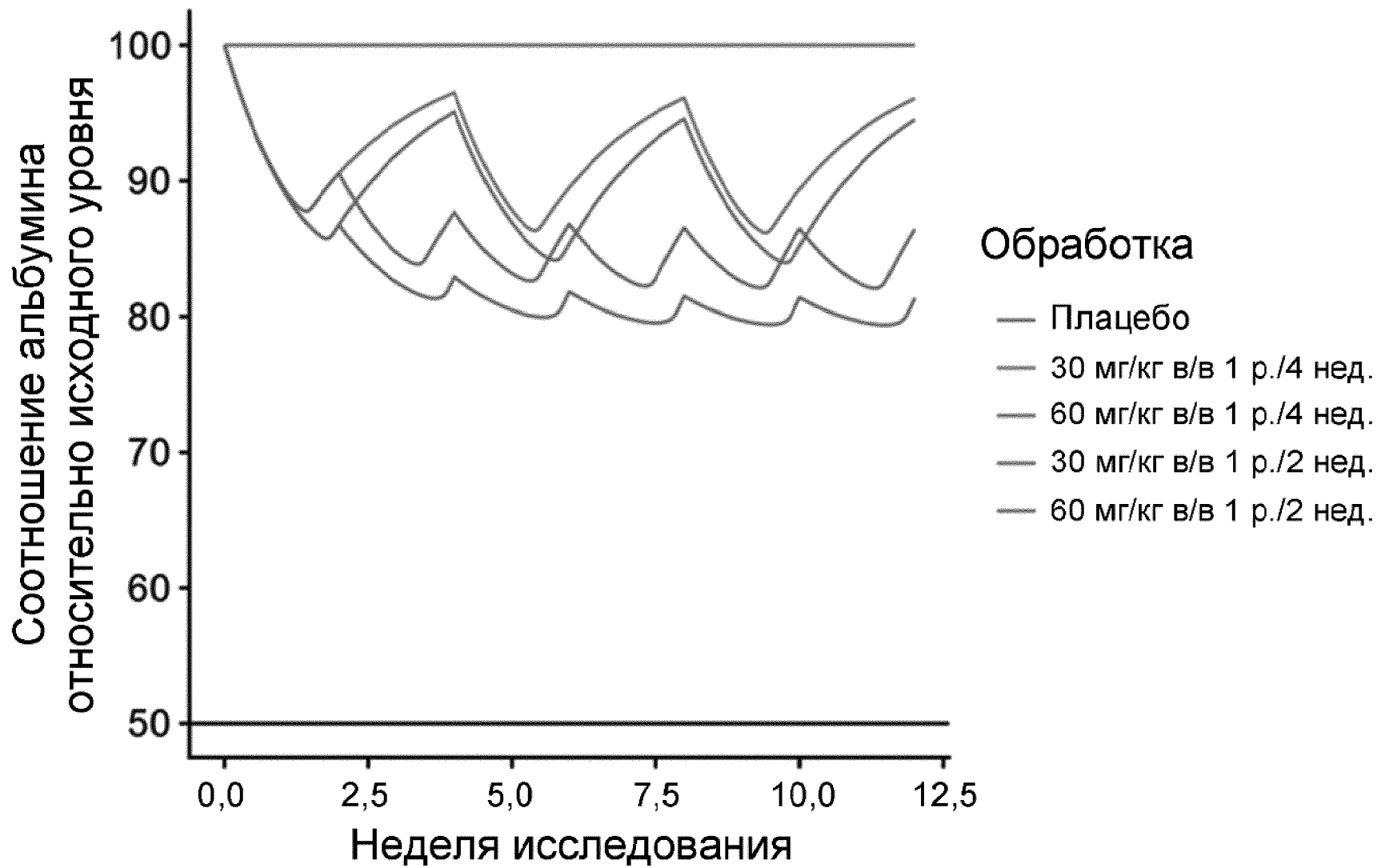


ФИГ. 8А

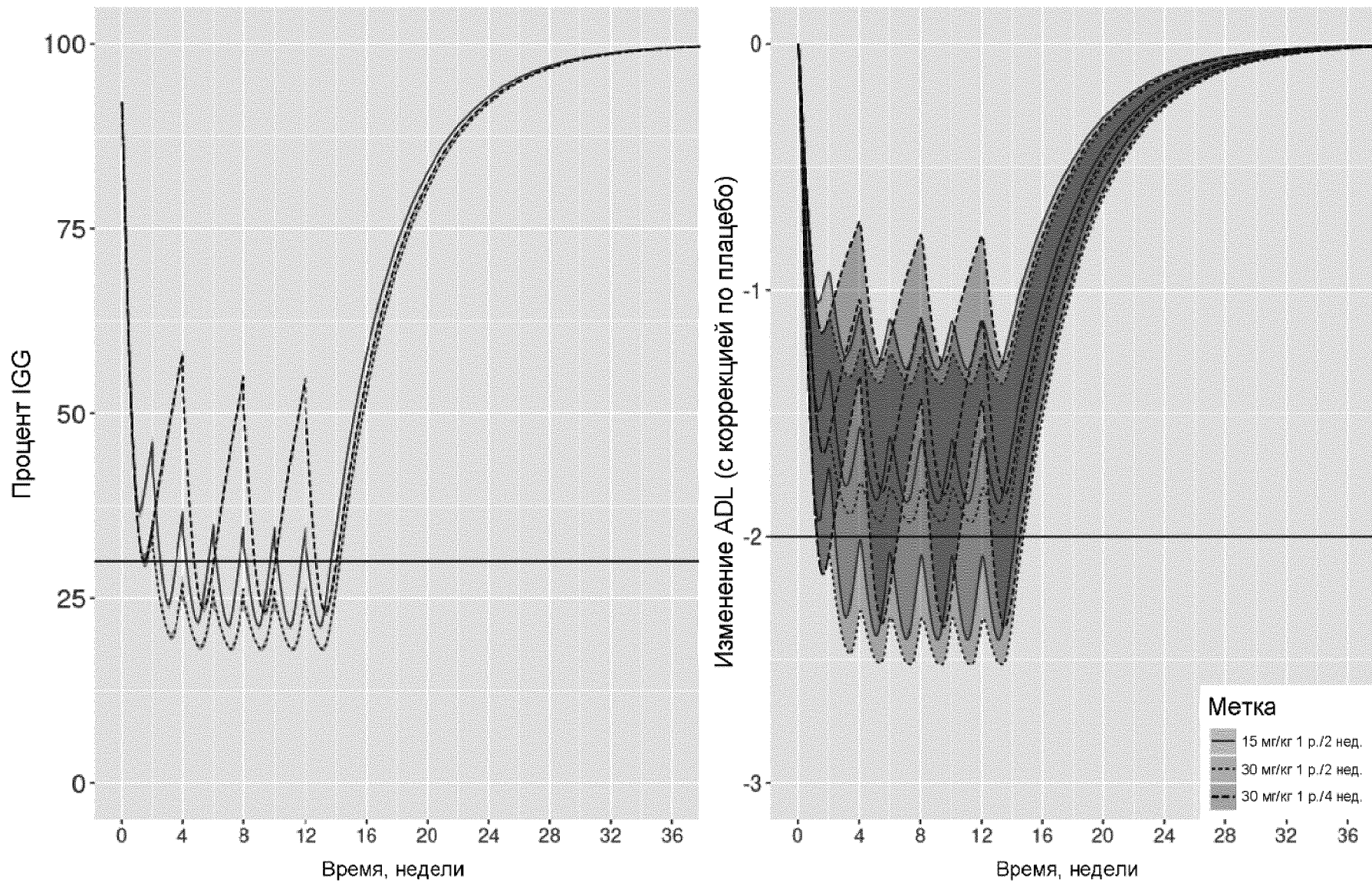


ФИГ. 8Б





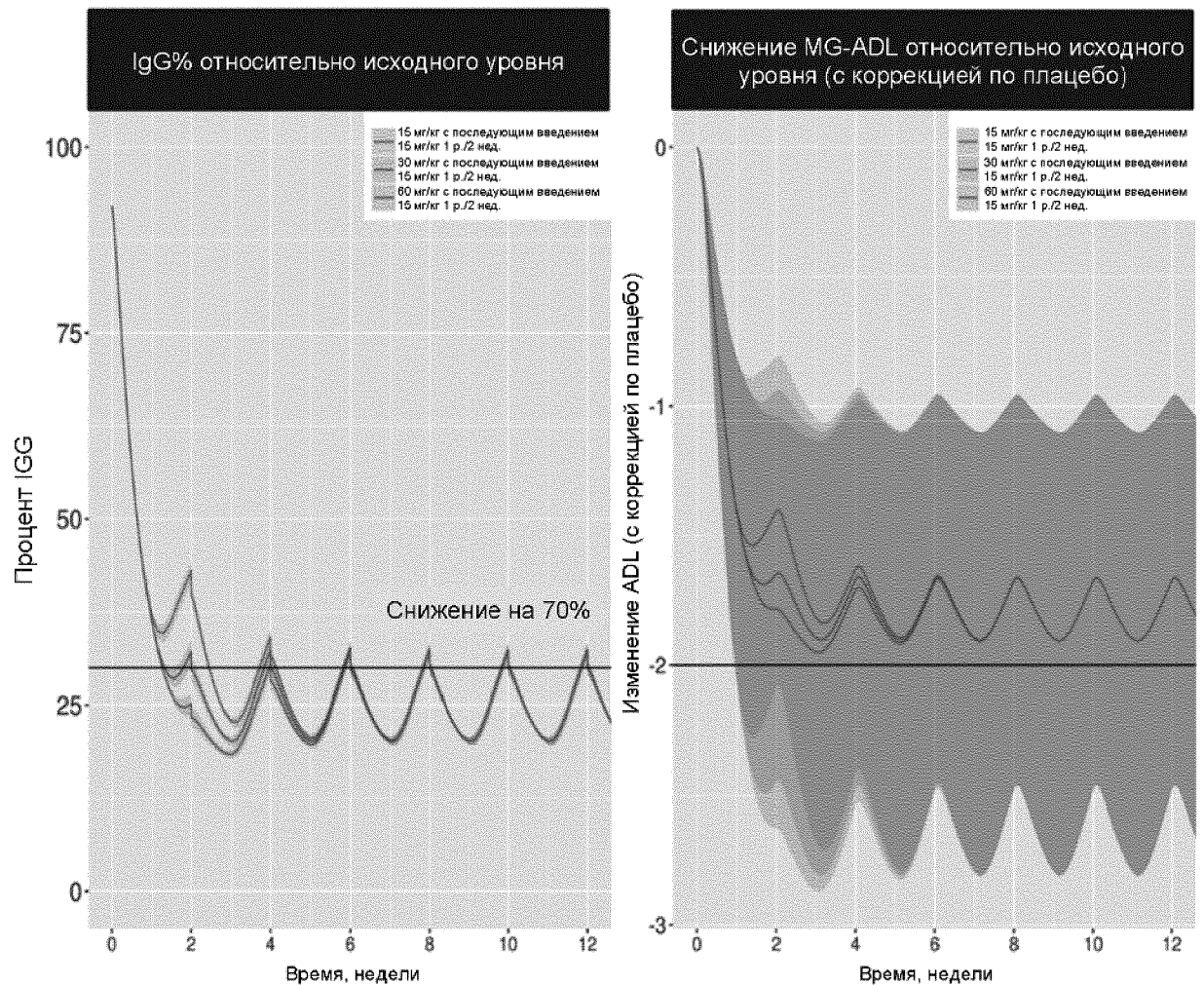
ФИГ. 9



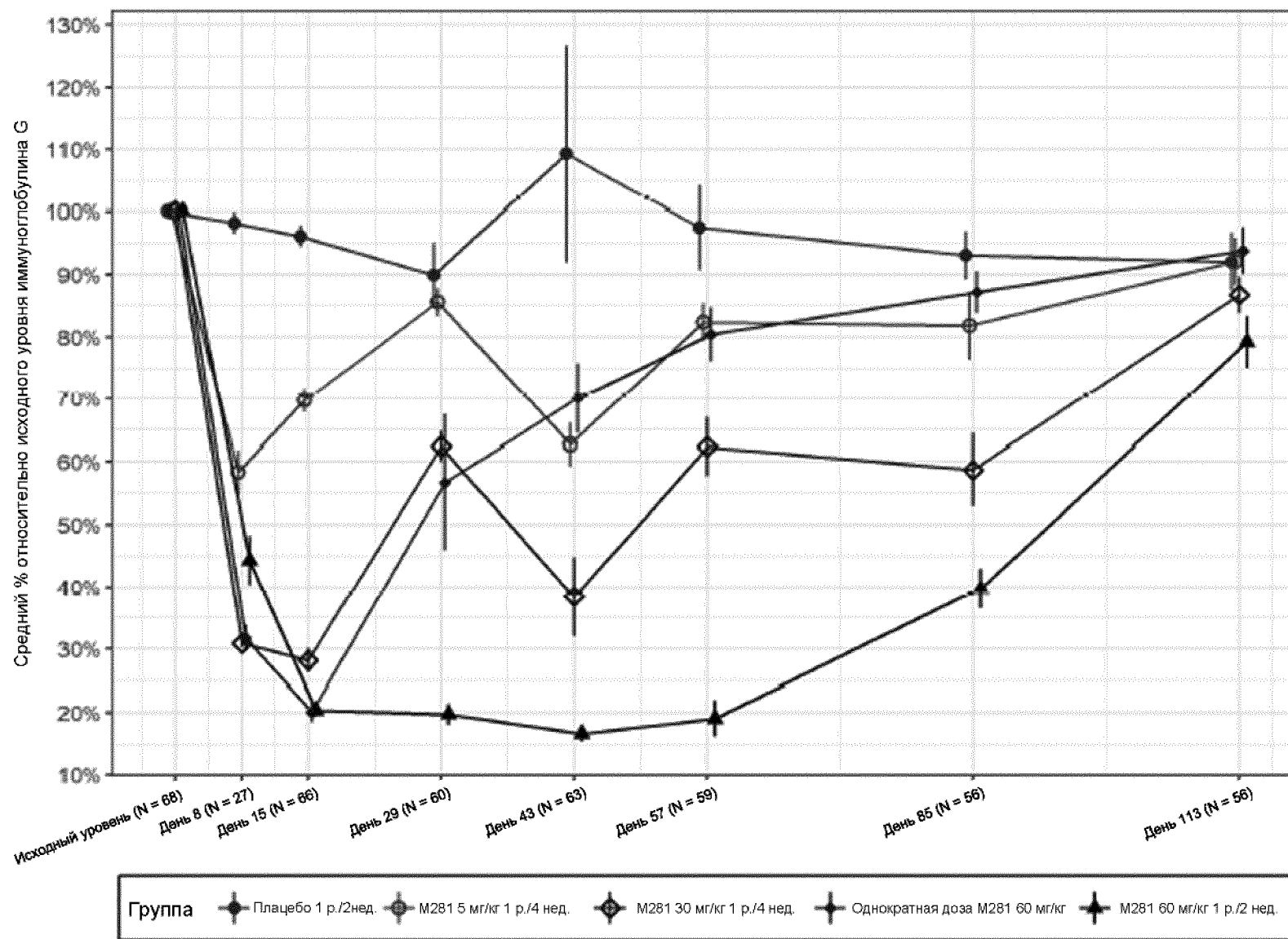
**ФИГ. 10**

# Симулированные профили

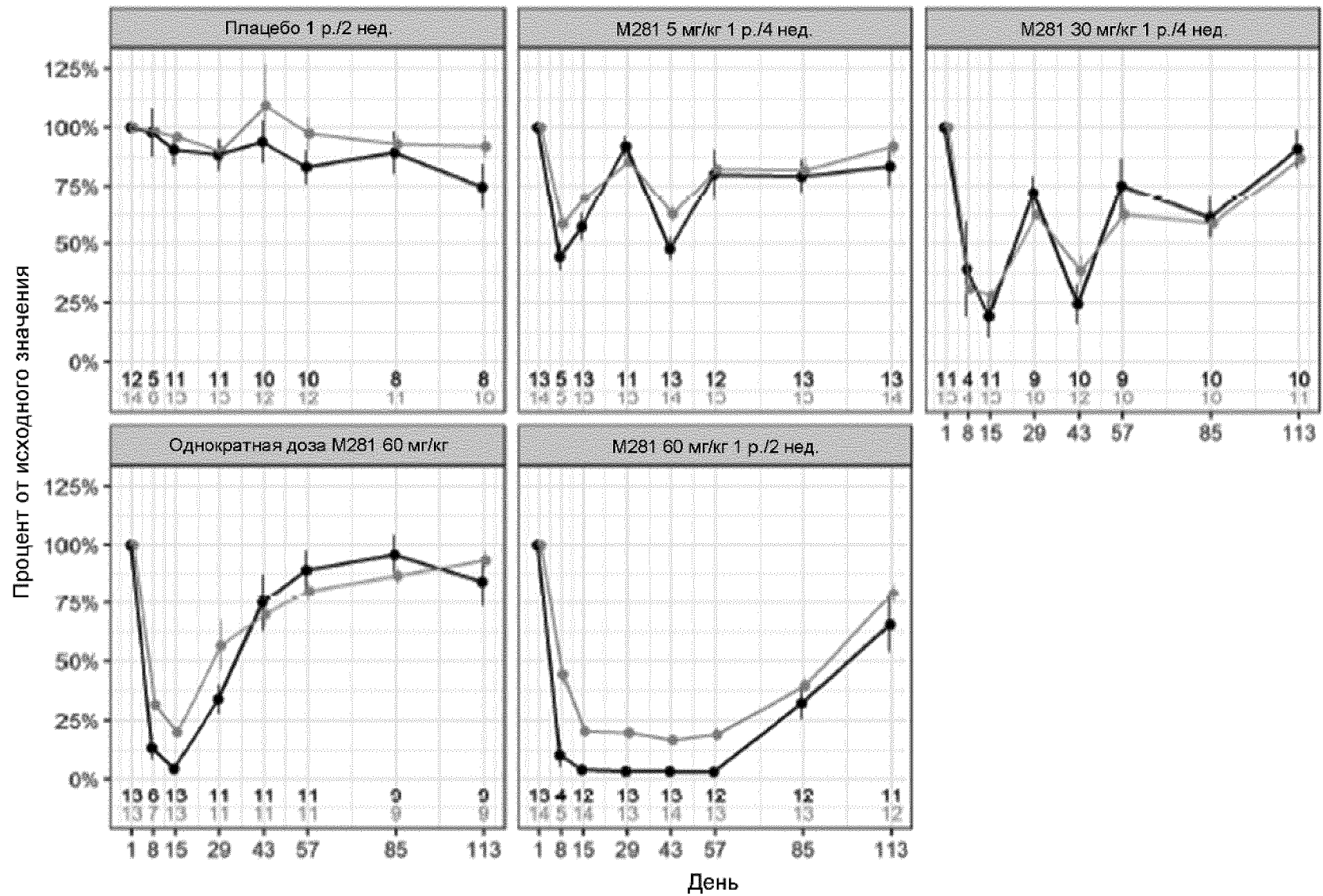
- 15 мг/кг в/в на неделе 0 + 15 мг/кг в/в на неделе 2 и 1 р./2 нед. после этого
- 30 мг/кг в/в на неделе 0 + 15 мг/кг в/в на неделе 2 и 1 р./2 нед. после этого
- 60 мг/кг в/в на неделе 0 + 15 мг/кг в/в на неделе 2 и 1 р./2 нед. после этого



ФИГ. 11



ФИГ. 12



✦ Антитело, связывающееся с ацетилхолиновым рецептором (нмоль/л)

✦ Иммуноглобулин G (г/л)

ФИГ. 13