

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392065 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.31(22) Дата подачи заявки
2022.01.18(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛА К C5

(31) 63/140,488

(32) 2021.01.22

(33) US

(86) PCT/US2022/012739

(87) WO 2022/159373 2022.07.28

(71) Заявитель:

АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

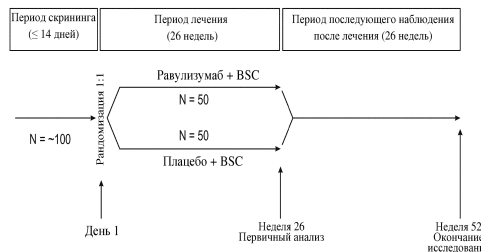
(72) Изобретатель:

Чэнь Гинь-Фу, Кхаваджа Цзээшань
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусмотрены способы клинического лечения комплемент-опосредованной ТМА (СМ-ТМА) (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) с применением антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как равулизумаб (ULTOMIRIS®).



Примечание: рандомизированные участники получают зависящую от веса нагрузочную дозу в день 1, затем зависящую от веса поддерживающую дозу в день 15, а затем q8w. Зависящий от веса режим дозирования основан на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Аббревиатуры: BSC = лучшая поддерживающая терапия; q8w = каждые 8 недель; ТМА = тромботическая микроангиопатия.

202392065

A1

A1

202392065

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578792EA/042

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛА К C5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/140488, поданной 22 января 2021 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 30 декабря 2021 г., имеет название 0639WO_SL.txt и размер 58805 байтов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой редкое, опасное для жизни заболевание, часто обусловленное активацией комплемента, что приводит в результате к повреждению эндотелия. У некоторых пациентов комплемент-опосредованная ТМА (СМ-ТМА) может быть вызвана провоцирующим фактором, который повреждает эндотелий, таким как послеродовая злокачественная гипертензия (иногда называемая гипертонический криз), инфекция, трансплантат (солидного органа или костного мозга), аутоиммунное заболевание и определенные лекарственные средства (см., например, Aigner C, et al., Clin. Kidney J. 2019;12(3):333-337; Go RS, et al., Mayo Clin. Proc. 2016;91(9):1189-1211; Goodship THJ, et al., Kidney Int. 2017;91(3):539-551 и Park, et al., Blood Advances. 2018;2(16):2090-2094). Множество пациентов, у которых имеется СМ-ТМА, находятся в критическом состоянии, нуждаются в контроле в отделении интенсивной терапии и часто нуждаются в диализе. После развития полиорганной дисфункции пациенты характеризуются неблагоприятным прогнозом (см., например, Le Clech A, et al., Kidney Intl. 2019;95(6):1443-1452).

Два ингибитора комплемента C5, равулизумаб (ULTOMIRIS®) и экулизумаб (SOLIRIS®), одобрены для лечения пациентов, у которых имеется aHUS. В настоящее время не существует утвержденных видов терапии для более широкой популяции с комплемент-опосредованной ТМА, особенно в случае СМ-ТМА, обусловленной провоцирующим фактором (также называемая "вторичной ТМА"). Лечение, как правило, состоит из кортикостероидов и/или терапевтического плазмафереза (ТРЕ) или инфузии плазмы крови. В отношении основного провоцирующего фактора также можно осуществлять лечение наряду с другими поддерживающими мерами (например, переливанием крови, диализом), если это необходимо. Хотя ТРЕ/инфузия плазмы крови улучшает гематологические параметры при СМ-ТМА, ни кортикостероиды, ни ТРЕ/инфузия плазмы крови не устраняют основную причину, представляющую собой

дисрегуляцию комплемента, и течение ТМА, скорее всего продолжится (см., например, Azoulay E, et al., Chest. 2017;152(2):424-434; Kavanagh D, et al., Br. Med. Bull. 2006;77-78(5-22):5-22 и Laurence, Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2013;11(Suppl 15):4-15). В некоторых случаях устранение провоцирующего фактора и поддерживающая терапия являются достаточными для обеспечения реверсии симптомов ТМА. Однако у пациентов с тяжелыми проявлениями со стороны почек результаты лечения не улучшаются в значительной степени после устранения провоцирующего фактора/осуществления лечения в его отношении и оказания поддерживающей терапии. Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованных способов лечения пациентов, у которых имеется СМ-ТМА, в особенности лечения пациентов, у которых имеется СМ-ТМА, обусловленная провоцирующим фактором.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены композиции и способы лечения комплемент-опосредованной ТМА - редкого и потенциально смертельного заболевания с ограниченными вариантами лечения. В частности, композиции и способы по настоящему изобретению удовлетворяют нереализованные медицинские потребности при лечении тяжелой почечной дисфункции, опосредованной СМ-ТМА.

Принимая во внимание высокую степень нереализованности потребности в эффективных видах терапии СМ-ТМА, настоящее изобретение относится к применению антител к С5, как например равулизумаб, для клинического улучшения исходов у пациентов, у которых имеется СМ-ТМА, при этом сводя к минимуму риски, ассоциированные с терапией.

В данном документе предусмотрены композиции и способы лечения комплемент-опосредованной ТМА (СМ-ТМА) у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаба (ULTOMIRIS®)). В некоторых вариантах осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления СМ-ТМА ассоциирована с провоцирующим фактором (также называемая "вторичной ТМА"), таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия.

В описанных в данном документе способах можно применять любое подходящее антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент. Иллюстративное антитело к С5 представляет собой равулизумаб (также известный как ULTOMIRIS®, ALXN1210 и антитело BNJ441), содержащий тяжелые и легкие цепи, характеризующиеся последовательностями, указанными под SEQ ID NO:14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой и легкой

цепей или переменные области (VR) равулизумаба (ULTOMIRIS®). Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи (VH) равулизумаба (ULTOMIRIS®), характеризующейся последовательностью, указанной под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи (VL) равулизумаба (ULTOMIRIS®), характеризующейся последовательностью, указанной под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, характеризующиеся аминокислотными последовательностями, представленными под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13.

В другом варианте осуществления антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc CH3 человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой диссоциации (K_D), соответствующей аффинности, величина которой находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$. В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , которая больше или равняется 10 нМ. В еще одном варианте осуществления $[(K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 6,0 и при 25°C}) / (K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 7,4 и при 25°C})]$ антитела составляет более 25.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:27, и VL-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:28.

Другое иллюстративное антитело к C5 также описано в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 35, и VL-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 36.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в US 2016/0176954A1. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 43, и VL-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 44.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в работе Fukuzawa, T. et al. (Sci. Rep., 7:1080, 2017). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, предусматривающую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, предусматривающую SEQ ID NO: 46.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в US20170355757. В одном варианте осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, предусматривающую SEQ ID NO:47, и переменную область легкой цепи, предусматривающую SEQ ID NO:48. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:49, и легкую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:50.

В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и вышеупомянутые антитела. В другом варианте осуществления антитело характеризуется по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью аминокислотной последовательности переменной области с вышеуказанными антителами (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью переменной области).

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-

человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего

фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU. В другом варианте осуществления

антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи,

представленную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, представленную под SEQ ID

NO:8. В другом варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент

дополнительно содержат константную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:13. В другом

варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую

цепь, представленную под SEQ ID NO:14, и легкую цепь, представленную под SEQ ID NO:11.

В одном варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе. Например, в одном варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг,

7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг, без учета веса пациента.

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят в дозе, составляющей 1200 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг.

В другом варианте осуществления доза антитела к C5 или антигенсвязывающего фрагмента основана на весе пациента. Например, в одном варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к C5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг. В другом варианте осуществления 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000

мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к С5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг. В другом варианте осуществления 2400 мг или 3000 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг. В другом варианте осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к С5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес

которого больше или равняется 100 кг. В другом варианте осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), при этом способ включает введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаба (ULTOMIRIS®))

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к C5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к C5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб

(ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг и

(b) в день 15 цикла введения и через каждые восемь недель в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к С5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3600 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным рецептором Fc человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser при остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, и где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, представленной в миллиграммах на килограмм (мг/кг). Например, в одном варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 0,1 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,75 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,25 мг/кг, 1,50 мг/кг, 1,75 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,25 мг/кг, 2,50 мг/кг, 2,75 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,25

мг/кг, 3,50 мг/кг, 3,75 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,25 мг/кг, 4,50 мг/кг, 4,75 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,25 мг/кг, 5,50 мг/кг, 5,75 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,25 мг/кг, 6,50 мг/кг, 6,75 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,25 мг/кг, 7,50 мг/кг, 7,75 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,25 мг/кг, 8,50 мг/кг, 8,75 мг/кг, 9,0 мг/кг, 9,25 мг/кг, 9,50 мг/кг, 9,75 мг/кг, 10,0 мг/кг, 11,25 мг/кг, 11,50 мг/кг, 11,75 мг/кг, 12,0 мг/кг, 12,25 мг/кг, 12,50 мг/кг, 12,75 мг/кг, 13,0 мг/кг, 13,25 мг/кг, 13,50 мг/кг, 13,75 мг/кг, 14,0 мг/кг, 14,25 мг/кг, 14,50 мг/кг, 14,75 мг/кг, 15,0 мг/кг, 15,25 мг/кг, 15,50 мг/кг, 15,75 мг/кг, 16,0 мг/кг, 16,25 мг/кг, 16,50 мг/кг, 16,75 мг/кг, 17,0 мг/кг, 17,25 мг/кг, 17,50 мг/кг, 17,75 мг/кг, 18,0 мг/кг, 18,25 мг/кг, 18,50 мг/кг, 18,75 мг/кг, 19,0 мг/кг, 19,25 мг/кг, 19,50 мг/кг, 19,75 мг/кг, 20,0 мг/кг, 20,25 мг/кг, 20,50 мг/кг, 20,75 мг/кг, 21,0 мг/кг, 21,25 мг/кг, 21,50 мг/кг, 21,75 мг/кг, 22,0 мг/кг, 22,25 мг/кг, 22,50 мг/кг, 22,75 мг/кг, 23,0 мг/кг, 23,25 мг/кг, 23,50 мг/кг, 23,75 мг/кг, 24,0 мг/кг, 24,25 мг/кг, 24,50 мг/кг, 24,75 мг/кг или 25,0 мг/кг.

В одном варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежедневно. В другом варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель, один раз в восемь недель, один раз в девять недель, один раз в десять недель, один раз в одиннадцать недель или один раз в двенадцать недель. В другом варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в нагрузочной дозе в день 1, затем в другой поддерживающей дозе в день 15 и после этого раз в восемь недель.

В другом варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления цикл введения составляет 26 недель. В другом варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В другом варианте осуществления лечение пациента осуществляют в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. В другом варианте осуществления лечение продолжают в течение жизни пациента-человека.

Антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент можно вводить любым подходящим способом. В одном варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят внутривенно. В другом варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, были вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах периода 3 лет до или во время начала лечения. В одном варианте осуществления пациентов, получавших лечение менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, также лечат соответствующими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в

данном документе, вакцинированы против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и/или В.

В некоторых вариантах осуществления у пациентов, которых лечат в соответствии со способами, имеется ТМА, ассоциированная с волчаночным нефритом, системным склерозом или трансплантатом солидного органа. В одном варианте осуществления такие пациенты перед лечением вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae*.

В другом аспекте описанные схемы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. Например, в одном варианте осуществления лечение может обеспечивать поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 150 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 250 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг,

240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 50 мкг до 250 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. Например, в одном варианте осуществления антитело к C5 могут вводить пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления лечение, описанное в данном документе, обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99% на протяжении всего периода лечения.

В одном аспекте настоящего изобретения СМ-ТМА, подвергаемая лечению в соответствии со способами, описанными в данном документе, ассоциирована с провоцирующим фактором. В одном варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой аутоиммунное состояние или событие. Иллюстративные примеры аутоиммунных состояний включают без ограничения приобретенную апластическую анемию, острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), острый геморрагический лейкоэнцефалит (AHLE)/болезнь Херста, гаммаглобулинемию (первичную), очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит (AS), энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, антифосфолипидный синдром (APS), артериосклероз, расстройства аутистического спектра (ASD), аутоиммунную болезнь Аддисона (AAD), аутоиммунную вегетативную дистонию/аутоиммунную вегетативную ганглиопатию (AAG), аутоиммунный энцефалит, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную гемолитическую анемию (АНА), аутоиммунный гепатит (АИГ), аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный гипопизит/лимфоцитарный гипопизит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха (AIED), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит (AIP)/иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-RD), аутоиммунные полигландулярные синдромы (I, II и III типы), аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунную внезапную сенсоневральную тугоухость (SNHL), болезнь Бало, болезнь Бехчета, дробьевидную хориоретинопатию/дробьевидный увеит, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости (CFS)/миалгический энцефаломиелит (ME), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хроническую болезнь

Лайма/синдром после лечения болезни Лайма (PTLDS), хроническую крапивницу (CU), синдром Чарга-Стросса/эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, CREST-синдром/ограниченный кожный системный склероз, болезнь Крона (CD), синдром Кронкхайта-Канада (CSS), криптогенную организующую пневмонию (COP), герпетиформный дерматит, дерматомиозит, диабет 1 типа, дискоидную волчанку, синдром Эресслера/постинфарктный синдром/постперикардотомный синдром, эндометриоз, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит/височный артериит/болезнь Хортона, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера/болезнь анти-GBM-антител/анти-TBM-антител, гранулематоз с полиангиитом (GPA)/гранулематоз Вегенера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), тиреоидит Хашимото/хронический лимфоцитарный тиреоидит/аутоиммунный тиреоидит, пурпуру Шенлейна-Геноха/IgA-ассоциированный васкулит, герпес беременных/пемфигоид беременных, гипогаммаглобулинемию, IgA-нефропатию/болезнь Бергера, иммунную тромбоцитопению (ITP)/аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона (LEMS), лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, заболевание, представляющее собой линейный IgA-зависимый дерматоз (LAD)/линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LABD), волчаночный нефрит, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Муха-Габермана, рассеянный склероз (MS), миастению гравис (MG), оптиконевромиелит (NMO)/болезнь Девика, нарколепсию, независимую от длины сенсорную нейропатию малых волокон (SFSN), глазной рубцующий пемфигоид, синдром опсоклонуса-миоклонуса (OMS), палиндромный ревматизм, ладонно-подошвенный пустулез (разновидность псориаза), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, паранеопластическую пузырчатку, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), периферический увеит/парспланит, синдром Шерешевского-Тернера, листовидную пузырчатку, пузырчатку обыкновенную, злокачественную анемию, ROEMS-синдром, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS), первичный билиарный холангит (PBC)/первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит (PSC), псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз (IPF), истинную эритроцитарную аплазию, гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит/синдром Рейтера, синдром рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног/болезнь Уиллиса-Экбома, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта/аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, системный склероз, склерит, склеродермию, серпигиозную хориоидопатию, синдром Шегрена, синдром скованного

человека (SPS), системную красную волчанку (SLE), подострый бактериальный эндокардит (SBE), хорею Сиденхема, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу (васкулит), тестикулярные аутоиммунные процессы (васкулит/орхит), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит (ТМ), синдром тубулоинтерстициального нефрита с увеитом (TINU), язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит (передний), увеит (средний), увеит (задний), васкулит, витилиго и синдром Фогта-Коянаги-Харады (VKH). В одном варианте осуществления аутоиммунный провоцирующий фактор представляет собой волчаночный нефрит. В другом варианте осуществления аутоиммунный провоцирующий фактор представляет собой системный склероз.

В другом варианте осуществления фактор, провоцирующий СМ-ТМА, представляет собой инфекцию, такую как бактериальная

инфекция, вирусная инфекция, грибковая инфекция или паразитарная инфекция. В одном варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой бактериальную инфекцию, выбранную из группы, состоящей из стрептококкового фарингита, абактериальной инфекции мочевыводящих путей (UTI) (например, часто вызываемой колиформными бактериями), бактериального пищевого отравления (например, часто вызываемого *E. coli*, *Salmonella* или *Shigella*), бактериального целлюлита (например, такого как обусловленный *Staphylococcus aureus* (MRSA)), бактериального вагиноза, гонореи, хламидиоза, сифилиса, *Clostridium difficile* (*C. diff*), туберкулеза, коклюша, пневмококковой пневмонии, бактериального менингита, болезни Лайма, холеры, ботулизма, столбняка и сибирской язвы.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой вирусную инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из инфлюэнцы (гриппа), обычной простуды, кори, краснухи, ветряной оспы, норовируса, полиомиелита, инфекционного мононуклеоза (моно), вируса простого герпеса (HSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса иммунодефицита человека (HIV), вирусного гепатита, который может включать гепатит А, В, С, D и Е, вирусного менингита, вируса Западного Нила, бешенства, лихорадки Эбола и COVID-19.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой грибковую инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из дрожжевой инфекции, стригущего лишая, эпидермофитии, кандидоза, аспергиллеза, гистоплазмоза, криптококковой инфекции и грибкового менингита.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой паразитарную инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из малярии, токсоплазмоза, трихомониаза, гиардиаза, инвазии ленточными червями, инвазии круглыми червями, вшей, чесотки, лейшманиоза и речной слепоты.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор не обусловлен

Escherichia coli, продуцирующей шига-токсин, например, связанный с шига-токсином гемолитико-уремический синдром (STEC-HUS).

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой трансплантат. В одном варианте осуществления

провоцирующий фактор представляет собой трансплантат костного мозга. В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой трансплантат солидного органа (например, выбранного из группы, состоящей из трансплантата почки, поджелудочной железы, печени, сердца и тонкого кишечника).

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой одно или несколько лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством с иммуноопосредованным механизмом действия (например, хинином). В некоторых вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством с токсическим механизмом действия (например, циклоспорином или такролимусом). В конкретных вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством, выбранным из клопидогрела, циклоспорина, эстрогена/прогестерона, гемцитабина, интерферонов, митомицина, хинина, такролимуса, тиклопидина или их комбинации.

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой злокачественную гипертензию. Злокачественная гипертензия представляет собой чрезвычайно высокое кровяное давление (например, выше 180/120), которое быстро развивается и обуславливает некоторый тип повреждения органов.

В другом аспекте способы лечения при СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с еще одним из дополнительных видов терапии и/или терапевтических средств. Например, в одном варианте осуществления способ дополнительно включает проведение для пациента наилучшей поддерживающей терапии. Наилучшая поддерживающая терапия включает без ограничения (а) трансфузионную поддержку, (b) противомикробные препараты (например, антибиотики, противовирусные препараты и противогрибковые препараты), (с) заместительную почечную терапию (диализ), (d) антигипертензивные лекарственные препараты, (е) терапию ТМА, ассоциированной с волчаночным нефритом или SSc-ТМА, и/или (f) отмену или коррекцию дозы средства, которое, как предполагается, обуславливает лекарственно-индуцированную ТМА.

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки и нормализации уровней LDH.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем. В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки, нормализации уровней LDH и улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем. В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к полному ответу применительно к ТМА.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH (246 ед./л или меньше). В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH (246 ед./л или меньше) в течение по меньшей мере 28 дней (например, по меньшей мере 28 дней, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года или двух лет). В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH через 5-12 дней после начала лечения. Например, в одном варианте осуществления нормализация уровней LDH происходит через 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 дней после начала лечения.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к полному ответу применительно к ТМА в течение по меньшей мере 28 дней (например, по меньшей мере 28 дней, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года или двух лет). В других вариантах осуществления лечение обеспечивает полный ответ применительно к ТМА у пациента через менее чем приблизительно 60 дней (например, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день).

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации гематологических показателей.

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение потребности в процедурах трансфузии крови. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает повышение возможности устранения необходимости в трансфузии на более чем 70%.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sTNF-RI, тромбомодулина, sVCAM-1, sC5b-9, C5a, фактора Va и/или липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает изменение качества жизни по сравнению с исходным уровнем, оцениваемое посредством показателя утомляемости в рамках шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), шкалы EuroQol с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) или шкалы опросника для оценки качества жизни при заболеваниях почек (KDQOL-36).

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает увеличение периода

выживаемости пациента.

В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого имеется СМ-ТМА, не является (а) пациентом, у которого имеется аНУС, включая послеродовой аНУС (р-аНУС), или любая известная генная мутация, которая вызывает аНУС; (b) пациентом, у которого имеется хроническое заболевание почек (СКД); (c) пациентом, у которого развилась ТМА вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-ТМА); (d) пациентом, у которого имеются первичные и вторичные гломерулярные заболевания, за исключением волчанки, в анамнезе; (e) пациентом, у которого имеется первичный синдром антифосфолипидных антител (APS); (f) пациентом, у которого имеется инфекция, вызванная *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, в анамнезе, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (STEC-HUS); (g) пациентом, у которого имеется наследственный или приобретенный дефицит ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13), например, где дефицит ADAMTS13 связан с активностью ADAMTS13, составляющей менее 5%; (h) пациентом, который характеризуется положительным результатом прямого теста Кумбса; (i) пациентом, результаты биопсии почки которого являются положительными в отношении наличия интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулосклероза или образования "полулуний", затрагивающего по меньшей мере 50% клубочков; или (j) пациентом, подвергнутым процедуре трансплантации, с признаками клеточного или антитело-опосредованного отторжения трансплантата (AMR); или (k) пациентом, у которого имеется любая комбинация признаков, приведенных в (a)-(j). В частности, пациент, у которого имеется СМ-ТМА, не является пациентом, у которого имеется аНУС (включая р-аНУС).

Дополнительно предусмотрены наборы для лечения СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия). В одном варианте осуществления набор содержит (a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, любого из ранее описанных в данном документе) и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрен набор для лечения СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно; и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрен набор для лечения СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (а) дозу антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU; и (b) инструкции по применению антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрен набор для лечения СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (а) дозу равулизумаба (ULTOMIRIS®) и (b) инструкции по применению равулизумаба (ULTOMIRIS®) в способах, описанных в данном документе. В частности, в некоторых вариантах осуществления набор для лечения СМ-ТМА, вызванной провоцирующим фактором, как предусмотрено в данном документе, исключает наборы для лечения СМ-ТМА, спровоцированной инфекцией, вызванной *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, например, гемолитико-уремического синдрома, связанного с шига-токсином; и/или СМ-ТМА, спровоцированной трансплантатом гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества антитела к С5 (например, экулизумаба или равулизумаба (предпочтительно равулизумаба)) для лечения комплемент-опосредованной ТМА (СМ-ТМА), в частности, СМ-ТМА, обусловленной провоцирующим фактором, у пациента. В частности, настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества антитела к С5 (например, экулизумаба или равулизумаба (предпочтительно равулизумаба)) для лечения СМ-ТМА у пациента, где СМ-ТМА не обусловлена атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аHUS) или послеродовым аHUS (p-aHUS).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применению, в соответствии с вышеизложенным, терапевтически эффективного количества экулизумаба или равулизумаба (предпочтительно равулизумаба) при лечении СМ-ТМА, спровоцированной по меньшей мере одним из (а) аутоиммунного состояния (за исключением AMR); (b) инфекции (за исключением инфекции, вызванной STEC); (c)

трансплантата (за исключением трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (HSCT)); (d) одного или нескольких лекарственных средств или (e) злокачественной гипертензии, у пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применению, в соответствии с вышеизложенным, терапевтически эффективного количества экулизумаба или равулизумаба (предпочтительно равулизумаба) в лечении СМ-ТМА у пациента, где пациент не является (a) пациентом, у которого имеется aHUS, включая послеродовой aHUS, или любая известная генная мутация, которая вызывает aHUS; (b) пациентом, у которого имеется хроническое заболевание почек (СКД); (c) пациентом, у которого развилась ТМА вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-ТМА); (d) пациентом, у которого имеются первичные и вторичные гломерулярные заболевания, за исключением волчанки, в анамнезе; (e) пациентом, у которого имеется первичный синдром антифосфолипидных антител (APS); (f) пациентом, у которого имеется инфекция, вызванная *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, в анамнезе, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (STEC-HUS); (g) пациентом, у которого имеется наследственный или приобретенный дефицит ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13), например, где дефицит ADAMTS13 связан с активностью ADAMTS13, составляющей менее 5%; (h) пациентом, который характеризуется положительным результатом прямого теста Кумбса; (i) пациентом, результаты биопсии почки которого являются положительными в отношении наличия интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулосклероза или образования "полулуний", затрагивающего по меньшей мере 50% клубочков; (j) пациентом, подвергнутым процедуре трансплантации, с признаками клеточного или антитело-опосредованного отторжения трансплантата (AMR); или (k) пациентом, у которого имеется любая комбинация признаков, приведенных в (a)-(j) выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** представлена схема, на которой изображен дизайн исследования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Антитела к C5

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

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, V_H-/V_L-область, или F_v, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Антитело может представлять собой, например, человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, аффитело®, нанотело или доменное антитело. Антитело также может

относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, IgE или гибриду любого из таких изотипов. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или антитело, которое было изменено посредством методики белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Антитело может содержать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Из уровня техники известны многие такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

Антитела к C5 (или домены V_H/V_L , полученные из них), подходящие для применения в данном документе, могут быть созданы с применением способов, известных из уровня техники. В качестве альтернативы, можно применять известные в данной области техники антитела к C5. Также можно применять антитела, которые конкурируют за связывание с C5 с любым из известных в данной области техники антител.

Экулизумаб (также известный как SOLIRIS[®]) представляет собой антитело к C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. Экулизумаб содержит переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:8. Переменные области экулизумаба описаны в PCT/US1995/005688 и в патенте США № 6355245, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Экулизумаб содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11. Полные тяжелые и легкие цепи экулизумаба описаны в PCT/US2007/006606, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления экулизумаб включает биоаналог SOLIRIS[®]. Применяемый в данном документе биоаналог представляет собой продукт, чрезвычайно подобный (например, по структуре, функции и свойствам) другому, уже одобренному биологическому лекарственному препарату (например, референтному лекарственному препарату). Иллюстративные примеры биоаналогов SOLIRIS[®] включают, например, моноклональное антитело ABP 959; ELIZARIA и моноклональное антитело SB12.

Иллюстративное антитело к C5 представляет собой равулизумаб, содержащий тяжелые и легкие цепи, характеризующиеся последовательностями, указанными под SEQ

ID NO:14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб (также известный как ULTOMIRIS®) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Равулизумаб селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b в ходе активации системы комплемента. Данное ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области равулизумаба (ULTOMIRIS®). Антитело может содержать, например, домены CDR1, CDR2 и CDR3 V_H-области равулизумаба (ULTOMIRIS®), характеризующейся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 V_L-области равулизумаба (ULTOMIRIS®), характеризующейся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит V_H- и V_L-области, характеризующиеся аминокислотными последовательностями, представленными под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно.

Другое иллюстративное антитело к C5 содержит тяжелые и легкие цепи, характеризующиеся последовательностями, указанными под SEQ ID NO:20 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело может содержать CDR тяжелой и легкой цепей, представленные под SEQ ID No:20 и 11. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 V_H, характеризующейся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 V_L-области, характеризующейся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно.

Точные границы CDR определялись различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в переменном домене легкой цепи или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Kabat et al. ("Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD,

1991). В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR вариабельной области легкой или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Chothia et al. (Nature, 342:877-83, 1989). Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR вариабельной области легкой и тяжелой цепей могут быть определены с помощью комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления эти области могут называться "CDR согласно комбинированному определению Kabat и Chothia" (Thomas et al., Mol. Immunol., 33:1389-401, 1996).

В другом варианте осуществления антитело содержит V_H - и V_L -области, характеризующиеся аминокислотными последовательностями, представленными под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13. В другом варианте осуществления антитело содержит полипептид тяжелой цепи, представленный под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, представленный под SEQ ID NO:11. В другом варианте осуществления антитело содержит вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

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

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

В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой диссоциации (K_D), соответствующей аффинности, величина которой находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$. В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , которая больше или равняется 10 нМ. В еще одном варианте осуществления K_D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента

в отношении C5 человека при pH 6,0 при 25°C)/(K_D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 7,4 при 25°C антитела составляет более 25.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:27, и V_L-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:28.

Другое иллюстративное антитело к C5 также описано в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит V_H-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:35, и V_L-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:36.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в US 2016/0176954A1. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся последовательностями, представленными под SEQ ID NO:40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит V_H-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:43, и V_L-область, характеризующуюся последовательностью, представленной под SEQ ID NO:44.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в работе Fukuzawa, T. et al. (Sci. Rep., 7:1080, 2017). В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:45, и легкую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:46.

Другое иллюстративное антитело к C5 описано в US2017/0355757. В одном варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, предусматривающую SEQ ID NO:47, и вариабельную область легкой цепи, предусматривающую SEQ ID NO:48. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:49, и легкую цепь, предусматривающую SEQ ID NO:50.

Описанные в данном документе антитела могут конкурировать за связывание и/или связываются с одним и тем же эпитопом на C5, что и любое из вышеупомянутых антител. Термин "связывается с тем же эпитопом" в отношении двух или более антител означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определяемым посредством данного способа. Методики определения того, связываются ли антитела с "тем же эпитопом на C5", что и антитела, описанные в данном документе, включают, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновский анализ кристаллов комплексов антиген:антитело, которые обеспечивают атомное разрешение эпитопа, и масс-спектрометрия водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы обеспечивают мониторинг связывания антитела с пептидными фрагментами антигена или вариантами антигена, где утрата связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в пределах последовательности антигена часто считается указанием на компонент эпитопа. В дополнение, также можно применять способы вычислительной комбинаторики для картирования эпитопов. В основе этих способов лежит способность антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных фаг-дисплейных библиотек пептидов. Ожидается, что антитела, характеризующиеся одинаковыми последовательностями V_H и V_L или одинаковыми последовательностями CDR1, CDR2 и CDR3, связываются с одним и тем же эпитопом.

Антитела, описанные в данном документе, могут характеризоваться, например, по меньшей мере, приблизительно 90% идентичностью аминокислотной последовательности вариабельной области с вышеуказанными антителами (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью вариабельной области).

Антитело к C5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная область Fc человека, из которой был получен вариант области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной области Fc человека, из которой был получен вариант области Fc человека. Замены могут обеспечивать повышение аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант области Fc, с FcRn при pH 6,0 при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, повышает ли одна или несколько замен в области Fc антитела аффинность области Fc к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и проиллюстрированы в демонстрационных примерах.

Замены, которые обеспечивают повышение аффинности связывания области Fc антитела к FcRn, известны из уровня техники и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E (Dall'Acqua, W. et al., J. Biol. Chem., 281:23514-24, 2006); (2) замены

M428L или T250Q/M428L (Hinton, P. et al., J. Biol. Chem., 279:6213-6, 2004; Hinton, P. et al., J. Immunol., 176:346-56) и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A (Petkova, S. et al., Int. Immunol., 18:1759-69, 2006). Дополнительные пары замен, например, P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H, описаны, например, в Datta-Mannan, A. et al. (J. Biol. Chem., 282:1709-17, 2007). Раскрытия каждой из этих ссылок включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления константная область может содержать замену аминокислотного остатка 255 согласно EU на валин, замену аминокислотного остатка 309 согласно EU на аспарагин, замену аминокислотного остатка 312 согласно EU на изолейцин и/или замену аминокислотного остатка 386 согласно EU.

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

В некоторых вариантах осуществления точное расположение замен может быть смещено относительно положения нативной области Fc человека, что требуется для конструирования антител. Например, двойная замена 428L/434S при использовании в химерной Fc IgG2/4 может соответствовать 429L и 435S, как и в вариантах M429L и N435S, имеющих в равулизумабе (ULTOMIRIS®).

Антитело, описанное в данном документе, может содержать, например, константную область, содержащую замену в одном или нескольких аминокислотных положениях 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 или 436 (согласно нумерации EU) относительно нативной константной области человека. В некоторых вариантах осуществления замена выбрана из группы, состоящей из метионина вместо глицина в положении 237; аланина вместо пролина в положении 238; лизина вместо серина в положении 239; изолейцина вместо лизина в положении 248; аланина, фенилаланина, изолейцина, метионина, глутамина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 250; фенилаланина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 252; треонина вместо серина в положении 254; глутаминовой кислоты вместо аргинина в положении 255; аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или глутамина вместо треонина в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина, серина,

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

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

В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с K_D , которая составляет по меньшей мере 0,1

нМ (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975 нМ). В некоторых вариантах осуществления K_D антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 нМ (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2 нМ).

В других вариантах осуществления K_D антитела к С5 при рН 6,0 при 25°C)/(K_D антитела к С5 при рН 7,4 при 25°C составляет более 21 (например, более 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 или 8000).

Антитело к С5, описанное в данном документе, может характеризоваться периодом полужизни в сыворотке крови человека, который составляет, например, по меньшей мере 20 дней (например, по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 дней). В другом варианте осуществления антитело к С5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим по меньшей мере 40 дней. В другом варианте осуществления антитело к С5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим примерно 43 дня. В другом варианте осуществления антитело к С5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим 39-48 дней. Способы измерения периода полужизни антитела в сыворотке крови известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, характеризуются периодом полужизни в сыворотке крови, который на по меньшей мере 20% превышает период полужизни в сыворотке крови для экулизумаба (например, на по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400 или 500% превышает период полужизни в сыворотке крови для экулизумаба).

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

Антитела к С5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены с применением разнообразных методик, известных из уровня техники. Моноклональные антитела могут быть получены посредством различных методик, известных специалистам в данной области техники. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного требуемым антигеном, обычно подвергают иммортализации путем слияния с клеткой миеломы (Köhler, G. & Milstein, C., Eur. J. Immunol., 6:511-9, 1976). Альтернативные способы иммортализации включают трансформацию с помощью вируса Эпштейна-Барр, онкогенов или ретровирусов или других способов, известных из уровня техники. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу в отношении продуцирования антител требуемой специфичности и аффинности к антигену, а выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, можно усилить с помощью различных методик, включая инъекцию в брюшную полость хозяина, относящегося к позвоночным. В качестве альтернативы, могут быть выделены последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека (Huse, W. et al., Science, 246:1275-81, 1989).

II. Композиции

Композиции, содержащие антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, могут быть составлены в виде фармацевтического раствора. Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым возможным растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми, и предусматривает их. Композиции могут содержать, например, фармацевтически приемлемую соль, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции, описанные в данном документе, можно составлять в соответствии со стандартными способами. Фармацевтический состав является хорошо разработанной областью техники (Gennaro, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20-е издание, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472), 2000; Ansel et al., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7-е издание, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727), 1999; и Kibbe, "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3-е издание (ISBN: 091733096X), 2000). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде буферного раствора с подходящей концентрацией, и быть подходящей для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В

некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения в течение периода до 2 лет (например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1½ года или 2 лет) при 2-8°C (например, 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент составляют в виде фармацевтического раствора и вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит равулизумаб (ULTOMIRIS®) для инъекций. В одном варианте осуществления инъекция предусматривает стерильный не содержащий консервантов раствор, варьирующийся от прозрачного до полупрозрачного, слегка беловатого цвета, предназначенный для внутривенного применения. В другом варианте осуществления каждый флакон с однократной дозой содержит 300 мг равулизумаба (ULTOMIRIS®) для инъекций при концентрации 10 мг/мл при pH 7,0. В другом варианте осуществления равулизумаб (ULTOMIRIS®) для инъекций требуется разбавлять до конечной концентрации 5 мг/мл. В другом варианте осуществления каждый мл дополнительно содержит полисорбат 80 (0,2 мг; растительного происхождения), хлорид натрия (8,77 мг), двухосновный фосфат натрия (1,78 мг), одноосновный фосфат натрия (0,46 мг) и воду.

III. Способы лечения

В данном документе предусмотрены способы лечения СМ-ТМА у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаба (ULTOMIRIS®)). Применяемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, у которого имеется СМ-ТМА).

В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого имеется СМ-ТМА, исключает пациентов, у которых имеется аHUS, включая послеродовой аHUS, или любая известная генная мутация, которая вызывает аHUS. В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого имеется СМ-ТМА, не является пациентом, у которого имеется хроническое заболевание почек (СКД). В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого имеется СМ-ТМА, не является пациентом, у которого развилась ТМА вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-ТМА). В некоторых вариантах осуществления у пациента, у которого имеется СМ-ТМА, в анамнезе отсутствуют первичные и вторичные гломерулярные заболевания, за исключением волчанки, и/или первичный антифосфолипидный синдром (APS). В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе отсутствует инфекция, вызванная *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (STEC-HUS). В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует наследственный или приобретенный дефицит ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13), например, где дефицит ADAMTS13 связан с уровнем активности, составляющим менее 5%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отрицательным результатом прямого теста Кумбса (теста на выявление гемолитической анемии). В некоторых вариантах осуществления результат биопсии почки пациента является отрицательным в отношении наличия интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулосклероза или образования "полулуний", затрагивающего по меньшей мере 50% клубочков. В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом с трансплантатом с признаками клеточного/антитело-опосредованного отторжения трансплантата (AMR).

Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (СМ-ТМА) представляет собой клиническое нарушение, обусловленное образованием избытка компонентов системы комплемента. Она характеризуется тромбоцитопенией (состоянием, характеризующимся аномально низкими уровнями тромбоцитов, также известных как кровяные пластинки, в крови) и микроангиопатической гемолитической анемией (подгруппой форм гемолитической анемии (потеря красных кровяных клеток в результате разрушения), обусловленной факторами в малых кровеносных сосудах) с тромбозом микрососудов (патологической окклюзией микрососудов тромбами, богатыми фибрином и/или тромбоцитами), приводящими в результате к системному поражению органов (ТМА). Одна из форм СМ-ТМА, представляющая собой атипичный гемолитико-уремический синдром (аHUS), характеризуется патологической активацией системы комплемента, обусловленной потерей естественных регуляторов системы комплемента,

что приводит к системному повреждению эндотелия и органов.

aHUS может являться генетическим, приобретенным или идиопатическим. Наследственные формы aHUS могут быть ассоциированы с мутациями в ряде компонентов системы комплемента человека, включая, например, фактор комплемента H (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP), фактор комплемента I (CFI), C4b-связывающий белок (C4BP), фактор комплемента B (CFB) и компонент комплемента 3 (C3) (см., например, Caprioli et al. (2006) *Blood* 108:1267-1279). Несмотря на то, что не было доказано вовлечение определенных мутаций в гене, кодирующем CD55, в развитие aHUS, они ассоциированы со степенью тяжести aHUS (см., например, Esparza-Gordillo et al. (2005) *Hum Mol Genet* 14:703-712). aHUS может считаться генетическим, если два или более (например, три, четыре, пять или шесть или более) членов одной семьи поражаются заболеванием с интервалом не менее шести месяцев, и при этом воздействие общего провоцирующего агента было исключено, или когда у субъекта идентифицируют одну или несколько генных мутаций, ассоциированных с aHUS (например, одну или несколько мутаций в CFH, MCP/CD46, CFB или CFI). Например, у субъекта может иметься aHUS, ассоциированный с CFH, aHUS, ассоциированный с CFB, aHUS, ассоциированный с CFI, или aHUS, ассоциированный с MCP. Вплоть до 30% случаев генетической формы aHUS ассоциированы с мутациями в CFH, 12% с мутациями в MCP, 5-10% с мутациями в CFI и менее 2% с мутациями в CFB. Генетическая форма aHUS может являться сложной (т. е. семейной; два или более пораженных членов семьи) или простой (т. е. единичный случай в семье). aHUS может считаться приобретенным, если можно определить основной фактор окружающей среды (например, лекарственное средство, системное заболевание или вирусные или бактериальные возбудители, которые не обуславливают в результате образование шига-подобных экзотоксинов) или провоцирующий фактор. aHUS может считаться идиопатическим, если не присутствует очевидных провоцирующих факторов (генетических или факторов окружающей среды).

Лабораторные тесты могут быть выполнены, чтобы определить, имеется ли у субъекта-человека тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия или острая почечная недостаточность. Тромбоцитопения может быть диагностирована медицинским работником как одно или несколько из (i) количества тромбоцитов, которое составляет менее $150000/\text{мм}^3$ (например, менее $60000/\text{мм}^3$); (ii) сокращения времени выживания тромбоцитов, которое является сниженным, отражая усиленное разрушение тромбоцитов в кровотоке; и (iii) гигантских тромбоцитов, наблюдаемых в мазке периферической крови, что соответствует вторичной активации тромбоцитопоэза. Микроангиопатическая гемолитическая анемия может быть диагностирована медицинским работником как одно или несколько из (i) значений концентрации гемоглобина, составляющих менее 10 мг/дл (например, менее 6,5 мг/дл); (ii) повышенных значений концентрации лактатдегидрогеназы (LDH) в сыворотке крови (более 460 ед./л); (iii) наличия гипербилирубинемии, ретикулоцитоза, циркулирующего свободного гемоглобина и низких или не поддающихся обнаружению значений концентрации

гаптоглобина и (iv) обнаружения фрагментированных красных клеток крови (шистоцитов) с характерной чертой, представленной наличием акантоцитов или шлемовидных клеток в мазке периферической крови совместно с отрицательным результатом теста Кумбса. См., например, Kaplan et al. (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," Informa Health Care (ISBN 0824786637) и Zipfel (2005) "Complement and Kidney Disease," Springer (ISBN 3764371668). Значения концентрации C3 и C4 в крови также можно использовать в качестве меры активации или нарушения регуляции системы комплемента. Кроме того, состояние субъекта может быть дополнительно охарактеризовано путем идентификации субъекта в качестве носителя одной или нескольких мутаций в гене, ассоциированном с aHUS, таком как CFI, CFB, CFH или MCP (см. выше). Подходящие способы выявления мутации в гене включают, например, секвенирование ДНК и методики с использованием матриц нуклеиновых кислот. См., например, Breslin et al. (2006) Clin Am Soc Nephrol 1:88-99 и Goicoechea de Jorge et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104:240-245.

В одном аспекте настоящего изобретения СМ-ТМА, подвергаемая лечению в соответствии со способами, описанными в данном документе, ассоциирована с провоцирующим фактором (также называемая "вторичной ТМА"). Применяемый в данном документе "провоцирующий фактор" представляет собой событие, ситуацию или условие, которое становится причиной возникновения СМ-ТМА.

В одном варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой аутоиммунное состояние или событие. Иллюстративные примеры аутоиммунных состояний включают без ограничения приобретенную апластическую анемию, острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), острый геморрагический лейкоэнцефалит (АНЛЕ)/болезнь Херста, гаммаглобулинемию (первичную), очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит (AS), энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, антифосфолипидный синдром (APS), артериосклероз, расстройства аутистического спектра (ASD), аутоиммунную болезнь Аддисона (AAD), аутоиммунную вегетативную дистонию/аутоиммунную вегетативную ганглиопатию (AAG), аутоиммунный энцефалит, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную гемолитическую анемию (АНА), аутоиммунный гепатит (АИГ), аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный гипопизит/лимфоцитарный гипопизит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха (AIED), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит (АИП)/иммуноглобулин-G4-ассоциированное заболевание (IgG4-RD), аутоиммунные полигландулярные синдромы (I, II и III типы), аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунную внезапную сенсоневральную тугоухость (SNHL), болезнь Бало, болезнь Бехчета, дробьевидную хориоретинопатию/дробьевидный увеит, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости (CFS)/миалгический энцефаломиелит (ME), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIPD), хроническую болезнь Лайма/синдром

после лечения болезни Лайма (PTLDS), хроническую крапивницу (CU), синдром Чарга-Стросса/эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, CREST-синдром/ограниченный кожный системный склероз, болезнь Крона (CD), синдром Кронкхайта-Канада (CSS), криптогенную организующую пневмонию (COP), герпетический дерматит, дерматомиозит, диабет 1 типа, дискоидную волчанку, синдром Эресслера/постинфарктный синдром/постперикардиотомный синдром, эндометриоз, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит/височный артериит/болезнь Хортона, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера/болезнь анти-GBM-антител/анти-TBM-антител, гранулематоз с полиангиитом (GPA)/гранулематоз Вегенера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), тиреоидит Хашимото/хронический лимфоцитарный тиреоидит/аутоиммунный тиреоидит, пурпуру Шенлейна-Геноха/IgA-ассоциированный васкулит, герпес беременных/пемфигоид беременных, гипогаммаглобулинемию, IgA-нефропатию/болезнь Бергера, иммунную тромбоцитопению (ITP)/аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона (LEMS), лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, заболевание, представляющее собой линейный IgA-зависимый дерматоз (LAD)/линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LABD), волчаночный нефрит, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Муха-Габермана, рассеянный склероз (MS), миастению гравис (MG), оптиконевромиелит (NMO)/болезнь Девика, нарколепсию, независимую от длины сенсорную нейропатию малых волокон (SFSN), глазной рубцующий пемфигоид, синдром опсоклонуса-миоклонуса (OMS), палиндромный ревматизм, ладонно-подошвенный пустулез (разновидность псориаза), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, паранеопластическую пузырчатку, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), периферический увеит/парспланит, синдром Шерешевского-Тернера, листовидную пузырчатку, пузырчатку обыкновенную, злокачественную анемию, ROEMS-синдром, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS), первичный билиарный холангит (PBC)/первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит (PSC), псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз (IPF), истинную эритроцитарную аплазию, гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит/синдром Рейтера, синдром рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног/болезнь Уиллиса-Экбома, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта/аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, системный склероз, склерит, склеродермию, серпигиозную хориоидопатию, синдром Шегрена, синдром скованного

человека (SPS), системную красную волчанку (SLE), подострый бактериальный эндокардит (SBE), хорею Сиденхема, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу (васкулит), тестикулярные аутоиммунные процессы (васкулит/орхит), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит (ТМ), синдром тубулоинтерстициального нефрита с увеитом (TINU), язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит (передний), увеит (средний), увеит (задний), васкулит, витилиго и синдром Фогта-Коянаги-Харады (VKH). В одном варианте осуществления аутоиммунный провоцирующий фактор представляет собой волчаночный нефрит. В другом варианте осуществления аутоиммунный провоцирующий фактор представляет собой системный склероз.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор СМ-ТМА представляет собой инфекцию, такую как бактериальная

инфекция, вирусная инфекция, грибковая инфекция или паразитарная инфекция. В одном варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой бактериальную инфекцию, выбранную из группы, состоящей из стрептококкового фарингита, абактериальной инфекции мочевыводящих путей (UTI) (например, часто вызываемой колиформными бактериями), бактериального пищевого отравления (например, часто вызываемого *E. coli*, *Salmonella* или *Shigella*), бактериального целлюлита (например, такого как обусловленный *Staphylococcus aureus* (MRSA)), бактериального вагиноза, гонореи, хламидиоза, сифилиса, *Clostridium difficile* (*C. diff*), туберкулеза, коклюша, пневмококковой пневмонии, бактериального менингита, болезни Лайма, холеры, ботулизма, столбняка и сибирской язвы.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой вирусную инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из инфлюэнцы (гриппа), обычной простуды, кори, краснухи, ветряной оспы, норовируса, полиомиелита, инфекционного мононуклеоза (моно), вируса простого герпеса (HSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса иммунодефицита человека (HIV), вирусного гепатита, который может включать гепатит А, В, С, D и Е, вирусного менингита, вируса Западного Нила, бешенства, лихорадки Эбола и COVID-19.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой грибковую инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из дрожжевой инфекции, стригущего лишая, эпидермофитии, кандидоза, аспергиллеза, гистоплазмоза, криптококковой инфекции и грибкового менингита.

В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой паразитарную инфекцию, выбранную из группы,

состоящей из малярии, токсоплазмоза, трихомониаза, гиардиаза, инвазии ленточными червями, инвазии круглыми червями, вшей, чесотки, лейшманиоза и речной слепоты.

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет

собой трансплантат. В одном варианте осуществления

провоцирующий фактор представляет собой трансплантат костного мозга. В другом варианте осуществления провоцирующий фактор представляет собой трансплантат солидного органа (например, выбранного из группы, состоящей из трансплантата почки, поджелудочной железы, печени, сердца и тонкого кишечника).

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой одно или несколько лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством с иммуноопосредованным механизмом действия (например, хинином). В некоторых вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством с токсическим механизмом действия (например, циклоспорином или такролимусом). В конкретных вариантах осуществления ТМА спровоцирована лекарственным средством, выбранным из клопидогрела, циклоспорина, эстрогена/прогестерона, гемцитабина, интерферонов, митомицина, хинина, такролимуса, тиклопидина или их комбинации.

В другом варианте осуществления СМ-ТМА-провоцирующий фактор представляет собой злокачественную гипертензию. Злокачественная гипертензия представляет собой чрезвычайно высокое кровяное давление (например, выше 180/120), которое быстро развивается и обуславливает некоторый тип повреждения органов.

Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например снижение выраженности по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным уровнем, т. е. улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, осуществленными перед началом терапии в соответствии со способом. Например, эффективное лечение может относиться к облегчению одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из уменьшения или прекращения тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и/или тромбоза микрососудов, по сравнению с исходным уровнем.

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, нейтрализацию, смягчение, снижение тяжести, задержку и/или облегчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, которое, как клинически доказано, обеспечивает облегчение по меньшей мере одного симптома СМ-ТМА. Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где

антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления

антитело дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе. Например, в одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг, без учета веса пациента.

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят в дозе 1200 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг.

В другом варианте осуществления доза антитела к C5 или антигенсвязывающего фрагмента основана на весе пациента. Например, в одном варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг,

5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к C5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг. В другом варианте осуществления 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к C5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг. В другом варианте осуществления 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000

мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг. В другом варианте осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг.

В другом варианте осуществления 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг, 3000 мг, 3100 мг, 3200 мг, 3300 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3700 мг, 3800 мг, 3900 мг, 4000 мг, 4100 мг, 4200 мг, 4300 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4700 мг, 4800 мг, 4900 мг, 5000 мг, 5100 мг, 5200 мг, 5300 мг, 5400 мг, 5500 мг, 5600 мг, 5700 мг, 5800 мг, 5900 мг, 6000 мг, 6100 мг, 6200 мг, 6300 мг, 6400 мг, 6500 мг, 6600 мг, 6700 мг, 6800 мг, 6900 мг, 7000 мг, 7100 мг, 7200 мг, 7300 мг, 7400 мг, 7500 мг, 7600 мг, 7700 мг, 7800 мг, 7900 мг, 8000 мг, 8100 мг, 8200 мг, 8300 мг, 8400 мг, 8500 мг, 8600 мг, 8700 мг, 8800 мг, 8900 мг, 9000 мг, 9100 мг, 9200 мг, 9300 мг, 9400 мг, 9500 мг, 9600 мг, 9700 мг, 9800 мг, 9900 мг, 10000 мг, 10100 мг, 10200 мг, 10300 мг, 10400 мг, 10500 мг, 10600 мг, 10700 мг, 10800 мг, 10900 мг или 11000 мг антитела к С5 или антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг. В другом варианте осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), при этом способ включает введение пациенту антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаба (ULTOMIRIS®))

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(б) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг,

- (а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг и
- (b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к С5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг,

- (а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг и
- (b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к С5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг,

- (а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг и
- (b) в день 15 цикла введения и через каждые восемь недель в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), где антитело к С5, или его антигенсвязывающий фрагмент, (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг,

- (а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг и
- (b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3600 мг.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека, у которого имеется СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированная с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия), при этом

способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным рецептором Fc человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser при остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, и где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту

(a) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

В другом варианте осуществления антитело к C5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, представленной в миллиграммах на килограмм (мг/кг). Например, в одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 0,1 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,75 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,25 мг/кг, 1,50 мг/кг, 1,75 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,25 мг/кг, 2,50 мг/кг, 2,75 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,25 мг/кг, 3,50 мг/кг, 3,75 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,25 мг/кг, 4,50 мг/кг, 4,75 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,25 мг/кг, 5,50 мг/кг, 5,75 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,25 мг/кг, 6,50 мг/кг, 6,75 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,25 мг/кг, 7,50 мг/кг, 7,75 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,25 мг/кг, 8,50 мг/кг, 8,75 мг/кг, 9,0 мг/кг, 9,25 мг/кг, 9,50 мг/кг, 9,75 мг/кг, 10,0 мг/кг, 11,25 мг/кг, 11,50 мг/кг, 11,75 мг/кг, 12,0 мг/кг, 12,25 мг/кг, 12,50 мг/кг, 12,75 мг/кг, 13,0 мг/кг, 13,25 мг/кг, 13,50 мг/кг, 13,75 мг/кг, 14,0 мг/кг, 14,25 мг/кг, 14,50 мг/кг, 14,75 мг/кг, 15,0 мг/кг, 15,25 мг/кг, 15,50 мг/кг, 15,75 мг/кг, 16,0 мг/кг, 16,25 мг/кг, 16,50 мг/кг, 16,75 мг/кг, 17,0 мг/кг, 17,25 мг/кг, 17,50 мг/кг, 17,75 мг/кг, 18,0 мг/кг, 18,25 мг/кг, 18,50 мг/кг, 18,75 мг/кг, 19,0 мг/кг, 19,25 мг/кг, 19,50 мг/кг, 19,75 мг/кг, 20,0 мг/кг, 20,25 мг/кг, 20,50 мг/кг, 20,75 мг/кг, 21,0 мг/кг, 21,25 мг/кг, 21,50 мг/кг, 21,75 мг/кг, 22,0 мг/кг, 22,25 мг/кг, 22,50 мг/кг, 22,75 мг/кг, 23,0 мг/кг, 23,25 мг/кг, 23,50 мг/кг, 23,75 мг/кг, 24,0 мг/кг, 24,25 мг/кг, 24,50 мг/кг, 24,75 мг/кг или 25,0 мг/кг.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежедневно. В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель, один раз в восемь недель, один раз в девять

недель, один раз в десять недель, один раз в одиннадцать недель или один раз в двенадцать недель. В другом варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят в нагрузочной дозе в день 1, затем в другой поддерживающей дозе в день 15 и после этого раз в восемь недель.

В другом варианте осуществления антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления цикл введения составляет 26 недель. В другом варианте осуществления лечение предусматривает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В другом варианте осуществления лечение пациента осуществляют в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. В другом варианте осуществления лечение продолжают в течение жизни пациента-человека.

Антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент можно вводить любым подходящим способом. В одном варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент (например, равулизумаб (ULTOMIRIS®)) вводят внутривенно. В другом варианте осуществления антитело к С5 или антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, были вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах периода 3 лет до или во время начала лечения. В одном варианте осуществления пациентов, получавших лечение менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, также лечат соответствующими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациенты, которых лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, вакцинированы против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и/или В.

В некоторых вариантах осуществления у пациентов, которых лечат в соответствии со способами, имеется ТМА, ассоциированная с волчаночным нефритом, системным склерозом или трансплантатом солидного органа. В одном варианте осуществления такие пациенты перед лечением вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae*.

В другом аспекте описанные схемы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. Лечение может обеспечивать поддержание, например, минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего

фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 150 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 250 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

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

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. Антитело к C5 можно вводить, например, пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления лечение, описанное в данном документе, обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99% на протяжении всего периода лечения. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99,5% на протяжении всего периода лечения.

В другом аспекте способы лечения СМ-ТМА, описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии и/или терапевтическими средствами. Например, в одном варианте осуществления способ дополнительно включает проведение для пациента наилучшей поддерживающей терапии. Наилучшая поддерживающая терапия включает без ограничения (а) трансфузионную поддержку, (b) противоинфекционные препараты (например, антибиотики, противовирусные препараты и противогрибковые препараты), (c) заместительную почечную терапию (диализ), (d) антигипертензивные лекарственные препараты, (e) терапию ТМА, ассоциированной с волчаночным нефритом или SSc-ТМА, и/или (f) отмену или коррекцию дозы средства, которое, как предполагается, обуславливает лекарственно-индуцированную ТМА.

IV. Исходы

В данном документе предусмотрены способы лечения СМ-ТМА у пациента, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, равулизумаба (ULTOMIRIS®)). Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки и нормализации уровней LDH.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем. В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки, нормализации уровней LDH и улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем. В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к полному ответу применительно к ТМА.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH (246 ед./л или меньше). В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH (246 ед./л или меньше) в течение по меньшей мере 28 дней (например, по меньшей мере 28 дней, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года или двух лет). В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации уровней LDH через 5-12 дней после начала лечения. Например, в одном варианте осуществления нормализация уровней LDH происходит через 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 дней после начала лечения.

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к полному ответу применительно к ТМА в течение по меньшей мере 28 дней (например, по меньшей мере 28 дней, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года или двух лет). В других вариантах

осуществления лечение обеспечивает полный ответ применительно к ТМА у пациента через менее чем приблизительно 60 дней (например, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 48, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день).

В других вариантах осуществления лечение приводит в результате к нормализации гематологических показателей.

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение потребности в процедурах трансфузии крови. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает повышение возможности устранения необходимости в трансфузии на более чем 70%.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sTNF-RI, тромбомодулина, sVCAM-1, sC5b-9, C5a, фактора Ва и/или липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает изменение качества жизни по сравнению с исходным уровнем, оцениваемое посредством показателя утомляемости в рамках шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), шкалы EuroQol с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) или шкалы опросника для оценки качества жизни при заболеваниях почек (KDQOL-36).

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает увеличение периода выживаемости пациента (например, на дни, недели, месяцы или годы).

V. Наборы и стандартные лекарственные формы

В данном документе также предусмотрены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, любой из описанных ранее в данном документе) и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, описанных в данном документе. Наборы необязательно также могут содержать инструкции, например, предусматривающие схемы введения, позволяющие практикующему специалисту (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию, содержащуюся в них, для введения композиции пациенту, страдающему СМ-ТМА (например, СМ-ТМА, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия). Набор также может содержать шприц.

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

содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих определенное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления предусмотрен набор для лечения CM-TMA (например, CM-TMA, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно; и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрен набор для лечения CM-TMA (например, CM-TMA, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU; и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В другом варианте осуществления предусмотрен набор для лечения CM-TMA (например, CM-TMA, ассоциированной с провоцирующим фактором, таким как аутоиммунное состояние, инфекция, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественная гипертензия) у пациента-человека, при этом набор содержит (a) дозу равулизумаба (ULTOMIRIS®) и (b) инструкции по применению равулизумаба (ULTOMIRIS®) в способах, описанных в данном документе.

Если не определено иное, все технические и научные термины в контексте настоящего документа имеют аналогичное значение, которое обычно понимает рядовой специалист в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в данном документе для применения в настоящем изобретении; при этом могут применяться другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базе данных (например, регистрационные

номера PUBMED, NCBI или UNIPROT) и другие ссылочные материалы, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРИМЕР

ПРИМЕР 1. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности равулизумаба (ULTOMIRIS®) у взрослых участников, у которых имеется тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с провоцирующим фактором

А. Дизайн испытания

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 равулизумаба (ULTOMIRIS®) в дополнение к наилучшей поддерживающей терапии (BSC) проводят среди взрослых участников (от 18 лет и старше), у которых имеется ТМА, развитие которой последовало после воздействия определенного провоцирующего фактора. Схема дизайна испытания представлена на **фиг. 1**. У всех участников имеется острая тяжелая почечная дисфункция и диагноз ТМА, поставленный на основе критериев, определенных в протоколе (т. е. тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (LDH) и тяжелая почечная дисфункция), которая ассоциирована с по меньшей мере одним провоцирующим фактором (например, аутоиммунным фактором, инфекцией, трансплантатом солидного органа, лекарственными средствами или злокачественной гипертензией), имеющем место за 14 дней или меньше до рандомизации.

Исследование состоит из периода скрининга, составляющего вплоть до 2 недель, 26-недельного периода рандомизированного лечения и 26-недельного периода последующего наблюдения после лечения. Таким образом, общая продолжительность лечения составляет 26 недель, и общая продолжительность исследования составляет вплоть до 54 недель.

Пациенты проходят скрининг в отношении соответствия критериям включения в исследование в течение периода вплоть до 2 недель во время периода скрининга. Примерно 100 взрослых участников рандомизируют в соотношении 1:1 для получения либо равулизумаба (ULTOMIRIS®), либо плацебо. Рандомизация стратифицирована по исходному статусу в отношении диализа и по типу провоцирующего фактора.

Во время 26-недельного периода лечения все участники получают рассчитанную на вес нагрузочную дозу равулизумаба (ULTOMIRIS®) или плацебо в день 1, затем рассчитанные на вес поддерживающие дозы равулизумаба (ULTOMIRIS®) или плацебо в день 15, а затем один раз в 8 недель (q8w) в последующий период, как представлено в таблице 1. Все участники получают наилучшую поддерживающую терапию (BSC) на протяжении всего исследования.

Таблица 1. Режим введения рассчитанных на вес доз равулизумаба (ULTOMIRIS®)

Вес тела Диапазон^a	Нагрузочная доза (день 1)	Поддерживающие дозы (дни 15, 71 и 127)
--	--------------------------------------	---

от 30 кг или больше до менее 40 кг	1200 мг	2700 мг
от 40 кг или больше до менее 60 кг	2400 мг	3000 мг
от 60 кг или больше до менее 100 кг	2700 мг	3300 мг
100 кг или больше	3000 мг	3600 мг

^a Доза основывается на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования.

Во время 26-недельного периода последующего наблюдения после лечения участники продолжают получать BSC по усмотрению исследователя и подлежат мониторингу в отношении безопасности, ответа применительно к ТМА и клинических явлений, представляющих интерес.

В. Цели и конечные точки

Первичной целью исследования является оценка эффективности равулизумаба (ULTOMIRIS®) при лечении участников, у которых имеется ТМА, например, согласно оценке доли участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в неделю 26.

Вторичные цели включают (1) определение характеристик ответа применительно к ТМА (например, исходя из времени до достижения полного ответа применительно к ТМА, времени до достижения ответа для каждого параметра ТМА, доли участников, у которых достигается гематологический ответ в неделю 26, доли участников, у которых достигается почечный ответ в неделю 26, и доли участников с ответом по крайней мере по 1 параметру ТМА к неделе 26), (2) оценку воздействия на уровни гемоглобина (например, исходя из доли участников с повышением уровня гемоглобина на 2 грамма или больше к неделе 26), (3) оценку изменения функции почек (например, исходя из изменения по сравнению с исходным уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) в неделю 26 и изменения в отношении необходимости проведения диализа по сравнению с исходным уровнем в неделю 26 и неделю 52), (4) и оценку продолжительности полного ответа применительно к ТМА и рецидива ТМА (например, исходя из доли участников с полным ответом применительно к ТМА в неделю 26, у которых сохраняется ответ в неделю 52, и доли участников с рецидивом ТМА во время исследования (среди участников, у которых имело место достижение полного ответа применительно к ТМА)).

Фармакокинетические (PK), фармакодинамические (PD) и относящиеся к иммуногенности цели включают (1) оценку PK/PD равулизумаба (ULTOMIRIS®) у участников, у которых имеется ТМА (например, исходя из (а) концентрации равулизумаба (ULTOMIRIS®) в сыворотке крови с течением времени, (б) абсолютных значений, изменения по сравнению с исходным уровнем и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени и (с) абсолютных значений, изменения по сравнению с исходным уровнем и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени), и (2) определение характеристик потенциальной

иммуногенности равулизумаба (ULTOMIRIS®) у участников, у которых имеется ТМА (например, исходя из частоты обнаружения и титров антител к лекарственному средству (ADA) с течением времени).

Цели в отношении безопасности включают определение характеристик профиля безопасности равулизумаба (ULTOMIRIS®) у участников, у которых имеется ТМА (например, исходя из частоты возникновения нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE) с течением времени, а также доли участников, перенесших существенное нежелательное явление со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE) в период от исходного уровня до недели 26 и недели 52).

Дополнительные цели включают оценку (1) улучшения в отношении сообщаемых участниками исходов применительно к QoL (например, исходя из изменения сообщаемых участниками исходов, измеренного посредством EQ-5D-5L, FACIT-утомляемости и KDQOL-36), (2) биомаркеров, таких как sC5b-9 и фактора Вa, в крови и моче, а также аутоантител у участников, у которых имеется ТМА, (3) генетических мутаций пути системы комплемента у участников, у которых имеется комплемент-опосредованная ТМА (например, исходя из частоты возникновения мутаций, связанных с нарушением регуляции системы комплемента), и (4) использования ресурсов здравоохранения во время исследования (например, исходя из количества и продолжительности госпитализаций (включая пребывание в отделении интенсивной терапии, если это применимо) и количества амбулаторных посещений (включая визиты врача и визиты в отделения неотложной медицинской помощи).

С. Определения конечной точки

Полный ответ применительно к ТМА определяют как нормализацию гематологических параметров (количество тромбоцитов и LDH) и улучшение показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу 2). Для полного ответа применительно к ТМА показатели у участников должны были соответствовать всем трем параметрам ответа применительно к ТМА при двух отдельных процедурах оценки, результаты которых получены с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, и любому промежуточному измерению. Все интервалы, на протяжении которых достигается соответствие каждому критерию, должны перекрываться периодом по меньшей мере одного дня.

Таблица 2. Обзор полного ответа применительно к тромботической микроангиопатии

	Параметр ответа применительно к ТМА
Гематологический ответ	<ul style="list-style-type: none"> • Нормализация количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней • Нормализация уровней лактатдегидрогеназы (LDH)
Почечный ответ	<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение показателей расчетной скорости клубочковой

	фильтрации (eGFR) на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем
--	---

Гематологический ответ определяют как нормализацию уровней тромбоцитов без трансфузионной поддержки в течение предшествующих 7 дней и нормализацию уровней LDH.

Почечный ответ определяют как улучшение в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем.

Для участников, отвечающих критериям полного ответа применительно к ТМА, рецидив ТМА определяют как наличие всех следующих критериев: (1) количество тромбоцитов менее 150000/мкл, (2) уровень LDH более $1,5 \times$ верхний предел нормы (ULN), (3) уровень гемоглобина равен нижнему пределу нормы (LLN) или ниже него и (4) признаки почечной дисфункции, обусловленной ТМА (например, ухудшение показателей eGFR).

D. Исследуемая популяция

Чтобы соответствовать требованиям для участия в исследовании, участники должны соответствовать всем перечисленным ниже критериям:

1. Должны иметь возраст от 18 лет и старше во время подписания информированного согласия.

2. Вес тела, составляющий 30 кг или больше при скрининге.

3. Мужчины и женщины: участники-женщины, способные к деторождению, и участники-мужчины должны следовать руководству по контрацепции, приведенному в протоколе.

4. Диагноз ТМА, поставленный в пределах периода, составляющего 14 дней до скрининга или меньше, ассоциирован с по меньшей мере 1 из следующих провоцирующих факторов: (а) аутоиммунный фактор (волчаночный нефрит, ТМА, ассоциированный с системным склерозом [SSc-TMA]), (b) инфекция, (c) трансплантат солидного органа (почки, поджелудочной железы, печени, сердца, тонкого кишечника), (d) лекарственное средство и (e) злокачественная гипертензия.

5. Подтверждение всех следующих результатов лабораторных исследований в период скрининга на основании результатов центральной лаборатории: (а) количество тромбоцитов менее 150000/мкл, (b) уровень лактатдегидрогеназы равен $1,5 \times$ ULN или выше и уровень гемоглобина равен LLN или ниже и (c) острое повреждение почек, определяемое соответствием 1 или нескольких из следующих критериев: острое снижение eGFR на 50% или больше относительно значения для уровня, предшествующего ТМА (значение для уровня, предшествующего ТМА, должно быть измерено за 12 месяцев или меньше до скрининга); при этом если значение уровня GFR, предшествующего ТМА, за предыдущие 12 месяцев недоступно, то рассматривается новое острое повреждение почек со значением eGFR $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ или меньше; и новое начало диализа, обусловленное ТМА, требующее проведения более 1 сеанса и не более чем за 2 недели до скрининга.

6. Вакцинация против менингококковой инфекции (*N. meningitidis*) в пределах

периода 3 лет до или во время рандомизации. Участники, которые начинают лечение исследуемым лекарственным средством через менее чем 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать соответствующие профилактические антибиотики в течение по меньшей мере 2 недель после вакцинации. Если участник не может получить менингококковую вакцину, то участник должен получать ряд антибиотиков против *N meningitidis* для профилактики в течение всего периода лечения и в течение 8 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

7. Участники, у которых имеется ТМА, ассоциированная с волчаночным нефритом, системным склерозом или трансплантатом солидного органа, должны быть вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae* до рандомизации в соответствии с действующими национальными/местными рекомендациями по вакцинации.

8. Способность предоставить подписанное информированное согласие.

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

1. Наличие диагноза aHUS, включая послеродовой aHUS, или любой известной генной мутации, которая вызывает aHUS.

2. Известное CKD с eGFR, составляющей 45 мл/мин/1,73 м² или меньше, согласно уравнению CKD-EPI (Levey AS, et al., *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612), обусловленное любой причиной.

3. ТМА, обусловленная трансплантатом гемопоэтических стволовых клеток за 12 месяцев до скрининга или больше.

4. Первичные и вторичные гломерулярные заболевания, за исключением волчанки.

5. Наличие диагноза первичный антифосфолипидный синдром.

6. Инфекции, вызванные *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, включая без ограничения гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином.

7. Известный наследственный или приобретенный дефицит дезинтегрина и металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом 1 типа, представителя 13 (ADAMTS13) (активность, составляющая менее 5%).

8. Положительный результат прямого теста Кумбса.

9. Диагноз диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (DIC) в соответствии с критериями оценки Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) (например, представленными в Taylor et al., *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-13300.

10. Наличие сепсиса в соответствии с определением Третьего международного консенсуса (Singer M, et al., *JAMA.* 2016;315(8):801-810) в пределах периода 7 дней до или во время скрининга.

11. Наличие моноклональной гаммапатии, включая без ограничения множественную миелому.

12. Известная недостаточность или отказ функций костного мозга, о чем свидетельствуют цитопения.

13. Результаты биопсии почки (если они доступны), демонстрирующие наличие интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулосклероза или образования "полулуний", затрагивающего по меньшей мере 50% клубочков или больше.

14. Наличие среди реципиентов трансплантата подтвержденного клеточного и антитело-опосредованного отторжения трансплантата.

15. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев, хоспис или паллиативный уход.

16. Неустраненная инфекция, вызванная *N meningitidis*.

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

18. Злокачественные новообразования в анамнезе в пределах 5 лет до скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*, которые были подвергнуты лечению без признаков рецидива.

19. Медицинское(медицинские) или психологическое(психологические) состояние(состояния) или фактор риска, о наличии которых известно, которые по мнению исследователя могут препятствовать полноценному участию участника в исследовании, создают какой-либо дополнительный риск для участника или искажают оценку участника или результат исследования.

20. Гиперчувствительность к любому ингредиенту, содержащемуся в исследуемом лекарственном средстве, включая гиперчувствительность к мышинным белкам.

21. Применение любых ингибиторов системы комплемента в пределах предшествующих 3 лет.

22. Участие в другом исследовании интервенционного лечения, проводимого в отношении ТМА, или в любом исследовании интервенционного лечения неутвержденным видом терапии в пределах периода 30 дней до начала приема исследуемого лекарственного препарата в день 1 данного исследования или в пределах 5 периодов полужизни этого исследуемого продукта, в зависимости от того, что больше.

23. Беременность, кормление грудью или намерение забеременеть в течение исследования.

Е. Исследуемое лекарственное средство

Равулизумаб (ULTOMIRIS®) составляют при pH 7,0 и поставляют во флаконах вместимостью 30 мл для однократного применения. Каждый флакон равулизумаба (ULTOMIRIS®) содержит 300 мг равулизумаба (ULTOMIRIS®) (10 мг/мл) в 10 мМ фосфата натрия, 150 мМ хлорида натрия, 0,02% полисорбате 80 и воде для инъекций. Продукт для сравнения (плацебо) составляют в виде соответствующего стерильного, прозрачного, бесцветного раствора с теми же буферными компонентами, но без активного

ингредиента. Дополнительная подробная информация представлена в таблице 3.

Таблица 3. Исследуемое лекарственное средство

Название средства вмешательства	Равулизумаб	Плацебо
Лекарственная форма	Флакон	Флакон
Физическое описание	Жидкий раствор, практически без частиц	Жидкий раствор, практически без частиц
Концентрация единичной дозы	300 мг (10 мг/мл концентрированного раствора)	Плацебо
Путь введения	Внутривенная (IV) инфузия	Внутривенная (IV) инфузия
Применение	Экспериментальное	Плацебо для сравнения
Источник снабжения	Предоставляется централизованно компанией Alexion или подрядной производственной организацией	Предоставляется централизованно компанией Alexion или подрядной производственной организацией
Упаковка и маркировка	Равулизумаб предоставляется в стеклянных флаконах, закупоренных пробкой из бутилкаучука, с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Равулизумаб поставляется в наборах и маркируется в соответствии с требованиями страны.	Плацебо предоставляется в стеклянных флаконах, закупоренных пробкой из бутилкаучука, с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Плацебо поставляется в наборах и маркируется в соответствии с требованиями страны.

Схема введения доз предусматривает нагрузочную дозу, за которой следует поддерживающая доза, которая вводится q8w. Введение поддерживающей дозы начинают через 2 недели после введения нагрузочной дозы.

Введение рассчитанных на вес доз основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии (см. таблицу 1). Если исследуемое средство вмешательства получают за день до визита, для определения дозы используют вес, полученный во время предыдущего визита.

Во время запланированных визитов для введения дозы исследуемое лекарственное средство вводят после завершения всех других тестов и процедур, за исключением сбора

образцов, отбираемых после введения дозы (фармакокинетические [PK]/фармакодинамические [PD]/биомаркеры).

В течение периода лечения участников рандомизируют в соотношении 1:1 для получения замаскированных доз равулизумаба (ULTOMIRIS®) или плацебо. Участники в группе равулизумаба (ULTOMIRIS®) получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба (ULTOMIRIS®) посредством внутривенной инфузии в день 1, за которой следуют замаскированные поддерживающие дозы в неделю 2, затем каждые восемь недель после этого до конца периода лечения. Участники в группе плацебо получают замаскированную дозу соответствующего плацебо посредством внутривенной инфузии в день 1, за которой следует замаскированная доза соответствующего плацебо в день 15, затем каждые восемь недель в последующий период до конца периода лечения.

Ф. Наилучшая поддерживающая терапия и сопутствующая терапия

Участники обеих групп лечения получают наилучшую поддерживающую терапию (BSC) в качестве фоновой терапии. Мероприятия наилучшей поддерживающей терапии включают без ограничения (a) трансфузионную поддержку, которая должна быть обеспечена в соответствии с институциональными рекомендациями и в зависимости от клинического состояния участника, (b) противомикробные препараты (например, антибиотики, противовирусные препараты и противогрибковые препараты), (c) заместительную почечную терапию (диализ), (d) антигипертензивные препараты, (e) терапию ТМА, ассоциированной с волчаночным нефритом или SSc-ТМА, и (f) отмену или коррекцию дозы средства, которое, как предполагается, обуславливает лекарственно-индуцированную ТМА.

Любой лекарственный препарат или средство терапии (включая безрецептурные или рецептурные лекарства, вакцины, витамины и/или травяные добавки), которые считаются необходимыми для лечения участника во время исследования или для осуществления лечения в отношении любого нежелательного явления, вместе с любыми другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в качестве запрещенных лекарственных препаратов, можно предоставлять по усмотрению исследователя.

Участникам запрещено получение любого из следующих лекарственных препаратов и видов терапии в течение всей продолжительности участия в исследовании: (a) экспериментальных вмешательств или видов терапии, (b) экулизумаба или других средств, которые действуют в отношении пути системы комплемента и (c) терапевтического плазмафареза/инфузии плазмы крови.

Г. Вакцинация и антибиотикопрофилактика

Благодаря своему механизму действия, применение равулизумаба (ULTOMIRIS®) приводит к повышению восприимчивости участника к менингококковой инфекции, вызываемой *N meningitidis*. Для снижения риска инфекции всех участников вакцинируют в пределах 3 лет до или во время первой инфузии исследуемого лекарственного средства. Участники, которые по какой-либо причине не были вакцинированы перед началом

введения исследуемого лекарственного средства, получают подходящие профилактические антибиотики до вакцинации и в течение по меньшей мере 2 недель после нее. Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка. Участники получают полные серии первичной вакцинации и подлежат ревакцинации, если указано, в соответствии с действующими в настоящее время национальными руководствами по вакцинации. Вакцинации может быть недостаточно для предупреждения менингококковой инфекции.

Участникам вводят профилактические антибиотики от менингококковой инфекции до окончания по меньшей мере двух недель после вакцинации, если рандомизация происходит через менее чем две недели после исходной вакцинации. Следует учитывать официальное руководство и местную практику в отношении соответствующего применения профилактических антибактериальных средств. Все участники подлежат мониторингу в отношении ранних признаков менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками. Участники, которые не могут получить менингококковую вакцину, получают ряд антибиотиков против *N meningitidis* для профилактики в течение всего периода лечения и в течение восьми месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Процедуры вакцинации против серогрупп ACWY и В менингококка в ходе скрининга необходимы для участников, которые не соответствуют критериям для предшествующей вакцинации. Серии вакцинации выполняют во время исследования в соответствии с национальными и местными рекомендациями по графикам вакцинации.

Участников, у которых имеется ТМА, ассоциированная с провоцирующими факторами, относящимися к волчаночному нефриту, системному склерозу или трансплантату солидного органа, также вакцинируют против Hib и *S pneumoniae* до рандомизации, если они ранее не были вакцинированы, в соответствии с действующими национальными/местными рекомендациями по вакцинации.

Н. Биомаркеры

Забор образцов крови (цельной крови, сыворотки и плазмы крови) для исследования биомаркеров проводят у всех участников в определенные моменты времени. Биомаркеры включают без ограничения оценки следующего: (1) воспаления сосудов (например, расщепленный рецептор I фактора некроза опухоли [sTNF-RI]), (2) повреждения и/или активации эндотелия (например, тромбомодулин и расщепленная молекула I адгезии клеток сосудов [sVCAM-1]) и (3) нарушения регуляции пути системы комплемента (например, растворимая форма C5b-9 [sC5b-9] и фактор Ва).

Забор образцов мочи для исследования биомаркеров у всех участников проводят во время скрининга и в определенные моменты времени. Биомаркеры включают без ограничения оценки следующего: (1) нарушения регуляции пути системы комплемента (например, sC5b-9 и фактор Ва) и (2) биомаркеров повреждения почек (например,

липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL]).

Образцы крови и мочи собирают в выбранных исследовательских центрах для изучения активности комплемента в реальном времени (RTCA) во время скрининга и в определенные моменты времени до конца периода лечения (день 183). Тесты RTCA проводят с использованием свежесобранных образцов цельной крови с дикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислотой (K₂EDTA), плазмы и мочи. Образцы крови и мочи для RTCA собирают перед введением исследуемого лекарственного средства в дни введения дозы, если это применимо.

Образцы крови и мочи, оставшиеся после исследования в отношении биомаркеров, РК, PD и иммуногенности, хранят для дополнительных путей разработки способов анализов (например, прогностических и/или диагностических тестов, связанных с мишенью исследуемого лекарственного средства, патологическим процессом, путями, ассоциированными с болезненным состоянием, другими TMA- или комплемент-опосредованными заболеваниями и/или механизмом действия равулизумаба (ULTOMIRIS®)).

I. Другие исследовательские оценки

Применяют шкалы для оценки качества жизни. Все процедуры оценки проводят в тихой комнате. Результаты этих процедур оценки можно фиксировать на бумаге, если электронные устройства недоступны или не могут быть использованы.

Применяют следующие шкалы для оценки качества жизни:

(1) показатель утомляемости в рамках шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), версия 4.0, который представляет собой опросник с 13 пунктами, который позволяет оценить утомляемость согласно самооценке и ее влияние на способность осуществлять ежедневные виды деятельности и функционирование в течение 7 предыдущих дней;

(2) EuroQoL с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L), который представляет собой стандартизированный инструмент самооценки для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, и его использовали при широком спектре патологических состояний. EQ 5D 5L предусматривает 5 параметров, каждый из которых описывает отдельный аспект здоровья: подвижность, самообслуживание, способность осуществлять обычные виды деятельности, боль/дискомфорт и тревожность/депрессию; а также

(3) шкала опросника для оценки качества жизни при заболеваниях почек, состоящая из 36 пунктов (KDQOL-36™) (раздел 10.9.3), которая представляет собой специфический для почек показатель качества жизни, связанный со здоровьем, состоящий из 36 пунктов, включая 12 пунктов краткой формы опросника оценки общего состояния здоровья (SF-12) в качестве общей основы в сочетании со шкалами оценки бремени заболевания почек, симптомов/проблем, связанных с заболеванием почек, и эффектов, оказываемых заболеванием почек.

J. Статистические аспекты

Первичный анализ эффективности обеспечивает проверку гипотезы относительно

того, что равулизумаб (ULTOMIRIS®) превосходит плацебо, исходя из доли участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в течение 26-недельного периода лечения. Проверка гипотез является 2-сторонней и проводится при уровне значимости, составляющем 0,05. Нулевая и альтернативная гипотезы для первичного анализа являются следующими:

$$H_0: P_{\text{рав.}} = P_{\text{плацебо}} \text{ относительно } H_A: P_{\text{рав.}} \neq P_{\text{плацебо}}$$

где $P_{\text{рав.}}$ представляет собой долю участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в группе лечения равулизумабом (ULTOMIRIS®) в сочетании с BSC, а $P_{\text{плацебо}}$ представляет собой долю участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в группе лечения с применением плацебо в сочетании с BSC.

Определение размера выборки было основано на 2-стороннем точном критерии Фишера, выполненном при 2-стороннем уровне значимости 0,05, при сравнении доли участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в неделю 26, среди участников, рандомизированных для лечения равулизумабом (ULTOMIRIS®) по сравнению с плацебо. Размер выборки, составляющий 100 (по 50 участников на группу лечения), характеризуется примерно 90% мощностью для выявления статистически значимой ($p \leq 0,05$) разницы в лечении, составляющей 35%, в доле пациентов, отвечающих на лечение, при 2-стороннем уровне значимости, составляющем 0,05, при предположении, что частота пациентов, отвечающих на лечение, составляет 35% при применении плацебо в сочетании с BSC и 70% при применении равулизумаба (ULTOMIRIS®) в сочетании с BSC, а ожидаемая частота выбывания составляет 10% (см., например, Caires RA, et al., *Transplant Proc.* 2012;44(8):2388-2390; Humphreys BD, et al., *Cancer.* 2004;100(12):2664-2670; Lee C-S, et al., *Nephrology.* 2012;17(1):48-52; Schwarz A, et al., *Am J Transplant.* 2010;10(9):2017-2025; Song D, et al., *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R12-R12; Waters, et al., *J Pediatr.* 2007;151(2):140-144; и Wu L-H, et al., *Kidney Int Suppl.* 2013;83(4):715-723).

Группы популяций, используемые для анализа, определены в таблице 4 следующим образом:

Таблица 4. Группы популяций

Популяция	Описание
Группа, включенная в исследование	Все участники, предоставившие согласие, соответствующие критериям включения в исследование.
Популяция в соответствии с назначенным лечением (ИТТ)	Все рандомизированные участники.

Группа пациентов для анализа безопасности	Все участники, которые получают по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Участники анализируются в соответствии с исследуемым лекарственным средством, которое они фактически получают, для обеспечения регистрации данных по воздействию и данных по безопасности.
Группа пациентов для фармакокинетического/фармакодинамического (PK/PD) анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства и для которых имеются данные PK/PD, пригодные для оценки
Группа пациентов без нарушений протокола	Подлежит определению в плане статистического анализа.

Обобщенную статистику рассчитывают и отображают по группам лечения и визиту, где это применимо. Описательная статистика для непрерывных переменных минимально предусматривает количество участников, среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум, медиану и максимум. Для категориальных переменных представляют частоты и проценты. При необходимости предоставляют графические отображения. Анализы выполняют с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше.

Анализы эффективности проводят с использованием группы ИТТ, являющейся популяцией для проведения первичного анализа эффективности. Первичный анализ и выбранные вторичные процедуры анализа эффективности выполняют в отношении группы РР в качестве анализов чувствительности по мере необходимости.

Первичный анализ эффективности обеспечивает проверку гипотезы относительно того, что равулизумаб (ULTOMIRIS®) превосходит плацебо, исходя из доли участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА в течение 26-недельного периода лечения. Участники должны соответствовать каждому критерию ответа применительно к ТМА при двух отдельных процедурах оценки с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, и любому промежуточному измерению. Первичный анализ эффективности проводят в конце 26-недельного периода лечения, после того, как все участники завершат 26-недельный период лечения или выйдут из 26-недельного периода лечения на его ранних этапах.

Первичный анализ основан на критерии Кокрана-Мантеля-Хензеля со стратификацией с учетом факторов стратифицированной рандомизации на уровне значимости 5% при сравнении доли участников, достигших полного ответа применительно к ТМА в течение 26-недельного рандомизированного периода лечения между двумя группами лечения в группе ИТТ. Анализ проводят в соответствии с

определением рандомизированного лечения. Для участников, выбывших из исследования, данные до момента выбывания используются для оценки полного ответа применительно к ТМА.

Значение на исходном уровне определяют как среднее значений из результатов процедур оценки, проведенных до первой дозы исследуемого лекарственного средства (например, результатов, полученных во время скрининга и визита в день 1). Если участник подвергается диализу на исходном уровне, то значение на исходном уровне определяют, как указано выше. Если участник подвергается диализу в течение всего 26-недельного периода лечения или в результате досрочного прекращения приема исследуемого лекарственного средства, то изменение eGFR не рассчитывают.

Кроме того, полный ответ применительно к ТМА обобщают по группе лечения с течением времени посредством представления количества и доли пациентов, отвечающих на лечение, наряду с 2-сторонним 95% доверительным интервалом (CI) для каждой временной точки после исходного уровня.

В качестве анализа чувствительности проводят 2-сторонний точный критерий Фишера в отношении первичной конечной точки. Также исследуется критерий повторной рандомизации для расчета р-значения. Р-значения, полученные из процедур анализа чувствительности для конечных точек эффективности, предназначены только для описательных целей и не корректируются с учетом множественности сравнений.

Что касается времени до достижения полного ответа применительно к ТМА, участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время, когда у них достигается ответ, и подвергаются цензурированию в самый ранний момент времени прекращения их участия в исследовании или в конце доступного периода последующего наблюдения, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение. Кумулятивные кривые распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения и проводят лог-ранговый тест для сравнения кривых. В соответствующей сводной таблице представлены с распределением по группам лечения следующие параметры: оценка кумулятивной функции распределения, количество участников, подверженных риску, количество участников, отвечающих на лечение, и количество цензурированных участников в каждый момент времени после исходного уровня в зависимости от группы лечения. В таблице также представлена первая квартиль, медиана и третья квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 95% CI времени до достижения ответа. Время до достижения ответа для каждого отдельного параметра ТМА оценивают аналогично времени до достижения полного ответа применительно к ТМА.

Следующие конечные точки обобщают по группе лечения путем расчета точечной оценки и 2-стороннего 95% CI для доли ответивших на лечение на основе точных доверительных границ с применением метода Клоппера-Пирсона:

- (1) доля участников, у которых достигается гематологический ответ в неделю 26, а также в каждый момент времени после исходного уровня;
- (2) доля участников, у которых достигается почечный ответ в неделю 26, а также в

каждый момент времени после исходного уровня;

(3) доля участников с ответом по меньшей мере по 1 параметру ТМА в неделю 26, а также в каждый момент времени после исходного уровня;

(4) доля участников с увеличением гемоглобина на 2 грамма или больше к неделе 26;

(5) доля участников с полным ответом применительно к ТМА в неделю 26, у которых сохраняется ответ в неделю 52; и

(6) доля участников с рецидивом ТМА среди участников, у которых достигается полный ответ применительно к ТМА.

Следующая вторичная конечная точка обобщается по группам лечения с использованием описательной статистики для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем: изменения eGFR по сравнению с исходным уровнем в неделю 26, а также в каждый момент времени после исходного уровня.

Для участников, которым требуется диализ, обобщают изменение необходимости диализа по сравнению с исходным уровнем. В анализе представляют количество и долю участников, которым требуется диализ, с течением времени. Предусмотрен 2-сторонний 95% CI для доли участников. Участник считается не нуждающимся в диализе в определенной временной точке после исходного уровня, если он не проходил диализ в течение по меньшей мере 14 дней до этой временной точки.

Все анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности.

Индивидуальные данные по РК/PD собирают для всех участников. Строят графики зависимости средней концентрации равулизумаба (ULTOMIRIS®) в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики зависимости концентрации в сыворотке крови от времени для отдельных участников. Описательная статистика может быть рассчитана для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости. PD эффекты равулизумаба (ULTOMIRIS®) могут оценивать посредством оценки абсолютных значений и изменений и процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Описательную статистику рассчитывают для PD данных в каждый момент отбора образцов, при необходимости.

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

Следующие оценки качества жизни обобщают по группе лечения на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня с использованием описательной статистики для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем: (1) EQ-5D-5L, (2) FACIT-утомляемость и (3) KDQOL-36.

В первичном и основном вторичном анализе эффективности используют процедуру иерархического закрытого тестирования с понижением. Если нулевую гипотезу

для первичной конечной точки эффективности отклоняют, основные вторичные конечные точки эффективности проверяют в следующем порядке до тех пор, пока не будет обнаружен незначимый критерий, после чего дальнейшую проверку следующих конечных точек выполнять не будут: (1) время до достижения полного ответа применительно к ТМА, (2) гематологический ответ в неделю 26, (3) изменение eGFR по сравнению с исходным уровнем в неделю 26 и (4) доля участников, подвергаемых диализу, в неделю 26.

Промежуточный анализ для повторной оценки размера выборки проводится, когда 50% запланированных участников (n=100) были оценены в отношении первичной конечной точки. Данный промежуточный анализ проводится в режиме демаскированных данных независимым статистическим центром, который не участвует в проведении исследования или окончательном анализе данных исследования. Включение участников в исследование продолжают без перерыва в ходе проведения анализа. В промежуточном анализе планы по остановке исследования для демонстрации эффективности или бесполезности отсутствуют.

Анализ повторной оценки размера выборки основан на условной статистической мощности, рассчитанной с использованием результатов, полученных в ходе этого промежуточного анализа. Если условная статистическая мощность находится в пределах перспективной зоны на основе предполагаемого эффекта лечения, размер выборки увеличивают до максимум 150 участников. Поскольку общий размер выборки потенциально может быть увеличен в зависимости от данных, полученных после проведения промежуточного анализа, окончательный первичный анализ в отношении первичной конечной точки проверяют с использованием способа Cui, Hung, Wang для контроля в отношении ошибки 1-го типа (Cui, 1999).

Первичный анализ эффективности проводят в конце 26-недельного периода лечения, после того, как все участники завершат 26-недельный период лечения или выйдут из него. Данный анализ позволяет оценить первичную конечную точку.

Окончательный анализ в ходе исследования проводят в конце исследования.

К. Клинические лабораторные тесты

Тесты, указанные ниже в таблице 5, выполняются центральной лабораторией или назначенными вспомогательными лабораториями. Дополнительные тесты могут быть выполнены в любое время в ходе исследования, если это будет сочтено необходимым исследователем или требуется местным законодательством.

Таблица 5. Лабораторные оценки, требуемые согласно протоколу

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

Гематологические показатели	<p>Количество тромбоцитов</p> <p>Фракция незрелых тромбоцитов</p> <p>Гемоглобин (включая свободный гемоглобин)</p> <p>Гематокрит</p> <p>Количество красных кровяных клеток</p> <p>Показатели RBC</p> <p>Средний объем эритроцита</p> <p>Среднее содержание гемоглобина в эритроците</p> <p>Процентная доля ретикулоцитов</p> <p>Количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой (включая ранние клетки-предшественники):</p> <p>Нейтрофилы, сегментированные</p> <p>Лимфоциты</p> <p>Моноциты</p> <p>Эозинофилы</p> <p>Базофилы</p> <p>Гаптоглобин</p> <p>Морфология RBC (мазок периферической крови); в частности наличие шистоцитов</p>
Панель свертывания крови	<p>INR</p> <p>PT</p> <p>APTT</p> <p>D-димер</p> <p>Фибриноген</p>
Клинический биохимический анализ крови	<p>Лактатдегидрогеназа</p> <p>Функциональные печеночные пробы:</p> <p>ALT</p> <p>AST</p> <p>ALP</p> <p>Альбумин</p> <p>Общий белок</p> <p>Общий билирубин (прямой и непрямой)</p> <p>GGT</p> <p>Глюкоза (не натощак)</p> <p>C-реактивный белок</p>

	<p>Функция почек:</p> <p>Азот мочевины крови</p> <p>Кальций</p> <p>Хлорид</p> <p>Креатинин</p> <p>Магний</p> <p>Фосфат</p> <p>Калий</p> <p>Натрий</p> <p>Общее содержание диоксида углерода</p> <p>Мочевина</p>
Исследования образцов разовой порции мочи	<p>Белок</p> <p>Креатинин</p>
Клинические анализы системы комплемента	<p>Образцы сыворотки будут включать без ограничения оценки следующего:</p> <p>C3 и C4</p>
PK/PD	<p>PK в сыворотке крови</p> <p>PD в сыворотке крови (свободный и общий C5)</p>
Иммуногенность	ADA
Биомаркеры	<p>Исследовательские образцы крови могут включать без ограничения оценки следующего:</p> <p>Воспаление сосудов (например, sTNF-RI)</p> <p>Повреждение и/или активация эндотелия (например, тромбомодулин и sVCAM-1)</p> <p>Нарушение пути системы комплемента (например, sC5b-9, C5a и фактор Ba)</p> <p>Исследовательские биомаркеры мочи могут включать без ограничения оценки следующего:</p> <p>Нарушение пути системы комплемента (например, sC5b-9 и фактор Ba)</p> <p>Биомаркеры повреждения почек (например, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL])</p> <p>Свежесобранные образцы цельной крови с K₂EDTA, плазмы крови и мочи для RTCA</p>

Другие скрининговые тесты	Активность ADAMTS13 Скрининг ST-HUS (например, иммуноферментный анализ на шига-токсин/ПЦР с образцом кала/посев кала/ректальный мазок) Тест Кумбса, прямой Антитело к HIV-1 и HIV-2 Фолликулостимулирующий гормон сыворотки крови и эстрадиол (при необходимости только у WOCBP) Анализ сыворотки крови или мочи на беременность по уровню хорионического гонадотропина человека (при необходимости для WOCBP) ^a
Другие тесты, специфические для исследования	Образец крови для генетического анализа (необязательно; требуется дополнительное согласие)

^a Анализ сыворотки крови на беременность при скрининге и EOS/ED.

Аббревиатуры: ADA=антитело(антитела) к лекарственному средству; ADAMTS13=дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13; ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; АРТТ=активированное частичное тромбопластиновое время; AST=аспартатаминотрансфераза; C3, C4, C5 и C5a=компоненты комплемента 3, 4, 5 и 5a; ED=досрочное прекращение; EOS=конец исследования; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; HIV=вирус иммунодефицита человека; INR=международное нормализованное отношение; K₂EDTA=дикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты; PCR=полимеразная цепная реакция; PD=фармакодинамика; PK=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; RBC=красная кровяная клетка; RTCA=активность комплемента в реальном времени; sC5b-9=растворимая форма терминального комплекса системы комплемента C5b-9 (мембраноатакующий комплекс); ST-HUS=гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином; sTNF-R1=расщепленный рецептор 1 фактора некроза опухоли; sVCAM-1=расщепленная молекула 1 адгезии клеток сосудов; WOCBP=женщина с детородным потенциалом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV

SEQ ID NO:4

GASENIYGALN

SEQ ID NO:5

GATNLAD

SEQ ID NO:6

QNVLNTPLT

SEQ ID NO:7

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARY
 FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:8

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCGASENIYGALNWIYQQKPKAPKLLIYGA
 TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK
 VEIK

SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKC
 CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:10

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWWYQQKPGKAPKLLIYG
 ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
 TKSFNRGEC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
 MGEILPGSGHTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYC
 ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR
 KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE
 VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGHTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKC
 CVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
 NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNF
 GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKP
 KDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
 FNSTFRVVSIVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PMLDSDGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 PGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIFSNIYWIQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
 MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYC
 ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT
 YTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSIVL
 TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSSFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:21

SYAIS

SEQ ID NO:22

GIGPFFGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:23

DTPYFDY

SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPTHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSG GATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDGGYDYPTHAMH YWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGV PSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGSG GAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPTHAMH YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP
SEQ ID NO:46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNVTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN YNPSLKSRAISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLT

VTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
PSRFAGRGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
YNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
PSRFAGRGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента-человека, у которого имеется комплемент-опосредованная ТМА (СМ-ТМА), в частности СМ-ТМА, обусловленная провоцирующим фактором, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно.

2. Способ по п. 1, где антитело содержит вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, представленную под SEQ ID NO:8.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат константную область тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO:13.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, представленную под SEQ ID NO:14, и легкую цепь, представленную под SEQ ID NO:11.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с С5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой диссоциации (K_D), соответствующей аффинности, величина которой находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$.

7. Способ по любому из пп. 1-5, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с С5 человека при pH 6,0 и 25°C с K_D , которая больше или равняется 10 нМ.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент составлены для внутривенного введения.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту

(с) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(d) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или

равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

10. Способ лечения пациента-человека, у которого имеется комплемент-опосредованная ТМА (СМ-ТМА), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант СН3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU, и

где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг; и

(б) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого больше или равняется 30 и меньше 40 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 1200 мг и

(б) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 2700 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-10, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого больше или равняется 40 и меньше 60 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг и

(б) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3000 мг.

13. Способ по любому из пп. 1-10, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого больше или равняется 60 и меньше 100 кг,

(а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг и

(б) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3300 мг.

14. Способ по любому из пп. 1-10, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого больше или равняется 100 кг,

- (a) однократно в день 1 в дозе 3000 мг и
- (b) в день 15 и через каждые восемь недель в дозе 3600 мг.

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

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

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает снижение концентрации свободного C5 на более чем 99% на протяжении всего периода лечения.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг каждые восемь недель в течение периода не более двух лет.

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

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки и нормализации уровней LDH.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит в результате к улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит в результате к нормализации количества тромбоцитов без трансфузионной поддержки и нормализации уровней LDH и улучшению в отношении eGFR на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит в результате к полному ответу применительно к TMA.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sTNF-RI, тромбомодулина, sVCAM-1, sC5b-9, C5a, фактора Ва и/или липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает изменение качества жизни по сравнению с исходным уровнем, оцениваемое посредством показателя утомляемости в рамках шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), шкалы EuroQol с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) или шкалы опросника для оценки качества жизни при заболеваниях почек (KDQOL-36).

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает увеличение периода выживаемости пациента.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где CM-TMA ассоциирована с

провоцирующим фактором.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где провоцирующий фактор представляет собой аутоиммунный фактор, инфекцию, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественную гипертензию.

29. Способ по п. 28, где аутоиммунный провоцирующий фактор выбран из группы, состоящей из приобретенной апластической анемии, острого рассеянного энцефаломиелита (ADEM), острого геморрагического лейкоэнцефалита (AHLE)/болезни Херста, гаммаглобулинемии (первичной), очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита (AS), энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам, антифосфолипидного синдрома (APS), артериосклероза, расстройств аутистического спектра (ASD), аутоиммунной болезни Аддисона (AAD), аутоиммунной вегетативной дистонии/аутоиммунной вегетативной ганглионопатии (AAG), аутоиммунного энцефалита, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной гемолитической анемии (AIHA), аутоиммунного гепатита (AIH), аутоиммунной гиперлипидемии, аутоиммунного гипопизита/лимфоцитарного гипопизита, аутоиммунной болезни внутреннего уха (AIED), аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита (AIP)/иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания (IgG4-RD), аутоиммунных полигландулярных синдромов (I, II и III типов), аутоиммунного прогестеронового дерматита, аутоиммунной внезапной сенсоневральной тугоухости (SNHL), болезни Бало, болезни Бехчета, дробьевидной хориоретинопатии/дробьевидного увеита, буллезного пемфигоида, болезни Кастлемана, целиакии, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости (CFS)/миалгического энцефаломиелита (ME), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), хронической болезни Лайма/синдрома после лечения болезни Лайма (PTLDS), хронической крапивницы (CU), синдрома Чарга-Стросса/эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (EGPA), рубцующегося пемфигоида, синдрома Когана, болезни холодových агглютининов, CREST-синдрома/ограниченного кожного системного склероза, болезни Крона (CD), синдрома Кронкхайта-Канада (CSS), криптогенной организующейся пневмонии (COP), герпетиформного дерматита, дерматомиозита, диабета I типа, дискоидной волчанки, синдрома Эресслера/постинфарктного синдрома/постперикардиотомного синдрома, эндометриоза, эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, синдрома Эванса, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита/височного артериита/болезни Хортонa, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера/болезни анти-GBM-антител/анти-ТBM-антител, гранулематоза с полиангиитом (GPA)/гранулематоза Вегенера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре (GBS), тиреоидита Хашимото/хронического лимфоцитарного тиреоидита/аутоиммунного тиреоидита, пурпуры Шенлейна-Геноха/IgA-ассоциированного васкулита, герпеса беременных/пемфигоида беременных, гипогаммаглобулинемии, IgA-нефропатии/болезни Бергера, иммунной тромбоцитопении (ITP)/аутоиммунной тромбоцитопенической

пурпуры, интерстициального цистита, ювенильного идиопатического артрита, болезни Кавасаки, миастенического синдрома Ламберта-Итона (LEMS), лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, склерозирующего лишая, деревянистого конъюнктивита, заболевания, представляющего собой линейный IgA-зависимый дерматоз (LAD)/линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза (LABD), волчаночного нефрита, болезни Менъера, микроскопического полиангиита (MPA), смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), язвы Мурена, болезни Муха-Габермана, рассеянного склероза (MS), миастении гравис (MG), оптиконевромиелита (NMO)/болезни Девика, нарколепсии, независимой от длины сенсорной нейропатии малых волокон (SFSN), глазного рубцующегося пемфигоида, синдрома опсоклонуса-миоклонуса (OMS), палиндромного ревматизма, ладонно-подошвенного пустулеза (разновидность псориаза), паранеопластической мозжечковой дегенерации, паранеопластической пузырьчатки, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), периферического увеита/парспланита, синдрома Шерешевского-Тернера, листовидной пузырьчатки, пузырьчатки обыкновенной, злокачественной анемии, ROEMS-синдрома, узелкового полиартериита, ревматической полимиалгии, полимиозита, синдрома постуральной ортостатической тахикардии (POTS), первичного билиарного холангита (PBC)/первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита (PSC), псориаза, псориатического артрита, идиопатического легочного фиброза (IPF), истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной пиодермии, феномена Рейно, реактивного артрита/синдрома Рейтера, синдрома рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног/болезни Уиллиса-Экбома, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта/аутоиммунного полиэндокринного синдрома II типа, системного склероза, склерита, склеродермии, серпигиозной хориоидопатии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека (SPS), системной красной волчанки (SLE), подострого бактериального эндокардита (SBE), хореи Сиденхема, симпатической офтальмии, артериита Такаясу (васкулита), тестикулярных аутоиммунных процессов (васкулита/орхита), синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита (TM), синдрома тубулоинтерстициального нефрита с увеитом (TINU), язвенного колита (UC), недифференцированного заболевания соединительной ткани (UCTD), увеита (переднего), увеита (среднего), увеита (заднего), васкулита, витилиго и синдрома Фогта-Коянаги-Харады (VKH), в частности где аутоиммунное состояние не обусловлено клеточным или антитело-опосредованным отторжением (AMR).

30. Способ по п. 29, где аутоиммунный провоцирующий фактор представляет собой волчаночный нефрит или системный склероз.

31. Способ по п. 28, где провоцирующий фактор представляет собой инфекцию, выбранную из группы, состоящей из бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции или паразитарной инфекции, при условии, что инфекция не вызвана *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином.

32. Способ по п. 27 или п. 28, где провоцирующий фактор представляет собой трансплантат солидного органа или трансплантат костного мозга, при условии, что провоцирующий фактор не обусловлен трансплантатом гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

33. Способ по п. 32, где провоцирующий фактор представляет собой трансплантат солидного органа, выбранный из группы, состоящей из трансплантата почки, поджелудочной железы, печени, сердца и тонкого кишечника.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий проведение наилучшей поддерживающей терапии.

35. Способ по п. 34, где наилучшая поддерживающая терапия выбрана из группы, состоящей из одного или нескольких из (a) трансфузионной поддержки, (b) противоинфекционных препаратов (например, антибиотиков, противовирусных препаратов и противогрибковых препаратов), (c) заместительной почечной терапии (диализа), (d) антигипертензивных лекарственных препаратов, (e) терапии ТМА, ассоциированной с волчаночным нефритом или SSc-ТМА, и (f) отмены или коррекции дозы средства, которое, как предполагается, обуславливает лекарственно-индуцированную ТМА.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент, у которого имеется СМ-ТМА, не является

(a) пациентом, у которого имеется aHUS, включая послеродовой aHUS, или любая известная генная мутация, которая вызывает aHUS;

(b) пациентом, у которого имеется хроническое заболевание почек (CKD);

(c) пациентом, у которого развилась ТМА вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT-ТМА);

(d) пациентом у которого имеются первичные и вторичные гломерулярные заболевания, за исключением волчанки, в анамнезе;

(e) пациентом, у которого имеется первичный синдром антифосфолипидных антител (APS);

(f) пациентом, у которого имеется инфекция, вызванная *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, в анамнезе, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (STEC-HUS);

(g) пациентом, у которого имеется наследственный или приобретенный дефицит ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13), например, где дефицит ADAMTS13 связан с активностью ADAMTS13, составляющей менее 5%;

(h) пациентом, который характеризуется положительным результатом прямого теста Кумбса;

(i) пациентом, результаты биопсии почки которого являются положительными в отношении наличия интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулосклероза или образования "полулуний", затрагивающего по меньшей мере 50% клубочков;

(j) пациентом, подвергнутым процедуре трансплантации, с признаками клеточного или антитело-опосредованного отторжения трансплантата или

(k) пациентом, у которого имеется любая комбинация признаков, приведенных в (a)-(j).

37. Набор для лечения комплемент-опосредованной ТМА (СМ-ТМА) у пациента-человека, при этом набор содержит

(a) дозу антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно; и

(b) инструкции по применению антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из пп. 1-34.

38. Набор для лечения комплемент-опосредованной ТМА (СМ-ТМА) у пациента-человека, при этом набор содержит

(a) дозу антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант СН3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU; и

(b) инструкции по применению антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из пп. 1-34.

39. Набор по п. 37 или п. 38, где СМ-ТМА ассоциирована с провоцирующим фактором.

40. Набор по п. 39, где провоцирующий фактор представляет собой аутоиммунный фактор, инфекцию, трансплантат, одно или несколько лекарственных средств или злокачественную гипертензию, при условии, что провоцирующий фактор, обусловленный аутоиммунным состоянием, не обусловлен клеточным или антитело-опосредованным отторжением (AMR); провоцирующий фактор, обусловленный инфекцией, не обусловлен *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин, например, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином; и провоцирующий фактор, обусловленный трансплантацией, не обусловлен трансплантатом гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

По доверенности



1/1

Примечание: рандомизированные участники получают зависящую от веса нагрузочную дозу в день 1, затем зависящую от веса поддерживающую дозу в день 15, а затем q8w. Зависящий от веса режим дозирования основан на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Аббревиатуры: BSC = лучшая поддерживающая терапия; q8w = каждые 8 недель; ТМА = тромботическая микроангиопатия.

ФИГ. 1

578792