

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392818 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22

(22) Дата подачи заявки
2022.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
C07K 16/283 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

(31) 63/173,919; 63/219,155; 63/266,880

(32) 2021.04.12; 2021.07.07; 2022.01.18

(33) US

(86) PCT/US2022/024354

(87) WO 2022/221239 2022.10.20

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

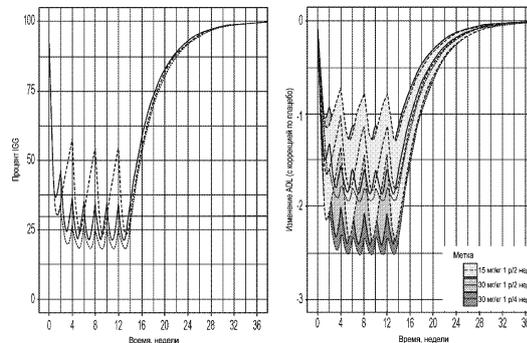
(72) Изобретатель:

Блэк Шон, Рамчандрен Синдху, Чжу
Яовэй (US)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем документе предложены композиция и способы лечения детской миастении гравис с применением композиций, содержащих антитела к FcRn.



A1

202392818

202392818

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

5 ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/173,919, поданной 12 апреля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/219,155, поданной 7 июля 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/266,880, поданной 18 января 2022 г., каждая из которых в полном
10 объеме включена в настоящий документ путем ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Рассматриваемая в данный момент заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включенный в настоящий документ путем ссылки. Копия указанного перечня в
15 формате ASII, созданная 7 апреля 2022 г., называется 258199_001202_ST25.txt и имеет размер 26 081 байт.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящая заявка относится к лечению пациентов детского возраста с миастенией гравис.

20 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Имеющая распространенность 15–25 случаев на 100 000 населения и заболеваемость 0,8–1 случай на 100 000 населения в год, миастения гравис (MG) представляет собой редкое гетерогенное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся флюктуирующей мышечной слабостью, приводящей к
25 повышенной утомляемости. Слабость чаще всего затрагивает глазные, бульбарные мышцы, мышцы проксимальных отделов конечностей, шеи и дыхательные мышцы, для нее характерно флюктуирующее проявление в течение суток и усугубление, сопровождающееся утомляемостью, повторяющимися действиями, повышенной

температурой, инфекцией и стрессом. В большинстве случаев первыми проявляются зрительные симптомы, включающие в себя птоз и диплопию, но в течение 2–3 лет после возникновения болезнь обычно усугубляется и поражает другие мышцы; это называется генерализованной MG (gMG). Дополнительные симптомы, как правило, включают в себя проблемы при жевании, дисфагию, дизартрию, гипофонию, диспноэ, 5 неспособность удерживать рот в закрытом положении, «оскал» при попытке улыбнуться, внешний вид опечаленного или сонного человека, проблемы при удерживании головы в вертикальном положении и слабость в кистях и стопах. Прогрессирование заболевания ассоциировано со значительной морбидностью из-за 10 аспирации, повышенной частоты респираторных инфекций и падений и побочных эффектов иммуносупрессивных терапевтических средств. Дополнительно слабость дыхательных мышц может приводить к миастеническому кризу, который может быть опасным для жизни и может потребовать госпитализации, искусственной вентиляции легких, кормления через зонд, применения быстродействующих иммуносупрессивных 15 агентов и проведения интенсивной терапии. Миастенический криз также ассоциирован с дополнительными инфекционными и сердечно-сосудистыми осложнениями, которые способствуют заболеваемости и риску смерти. Существует значимая неудовлетворенная потребность в вариантах лечения для пациентов, страдающих MG. Варианты осуществления, предложенные в настоящем документе, удовлетворяют эту, а 20 также другие потребности.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение начальной нагрузочной дозы от 25 около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение 30 снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и при этом детская миастения

гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденного миастенического синдрома или любой их комбинации.

[0006] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к FcRn, для введения пациенту детского возраста, страдающему детской миастенией гравис. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к FcRn, вводят пациенту детского возраста внутривенно или подкожно в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn; и антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5, и при этом детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов или любой их комбинации.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0007] ФИГ. 1 представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования снижения уровня IgG и улучшения активности повседневной жизни при MG (MG-ADL) при поддерживающих дозах 15 мг/кг и 30 мг/кг 1 p/2 нед. у взрослых пациентов с gMG.

20 [0008] ФИГ. 2 представляет собой график, показывающий результаты моделирования, выполненного с возможностью прогнозирования снижения уровня IgG и улучшения MG-ADL при нагрузочной дозе 30 мг/кг у взрослых пациентов с gMG.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0009] В настоящую заявку путем ссылки включен каждый из следующих документов в полном объеме: международная заявка PCT № PCT/US2021/058188, поданная 5 ноября 2022 г., предварительная заявка на патент США № 63/110,884, поданная 6 ноября 2020 г., предварительная заявка на патент США № 63/137,972, поданная 15 января 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/173,126, поданная 9 апреля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/173,919, поданная 12 апреля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/174,423,

поданная 13 апреля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/175,440,
поданная 15 апреля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/203,075,
поданная 7 июля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/203,077,
поданная 7 июля 2021 г., предварительная заявка на патент США № 63/219,155,
5 поданная 7 июля 2021 г., и предварительная заявка на патент США № 63/266,880,
поданная 18 января 2022 г.

[0010] Миастению гравис вызывают патогенные аутоантитела, которые ослабляют холинергическую передачу сигнала в постсинаптической мембране нервно-мышечного соединения и ослабляют или предотвращают мышечное сокращение. Приблизительно в 10 85% случаев циркулирующие антитела нацелены на сам ацетилхолиновый рецептор (AChR). До половины из оставшихся 15% пациентов имеют антитела к специфичной для мышц тирозинкиназе (MuSK) — ферменту, необходимому для образования нервно-мышечного соединения и индуцируемой агрином кластеризации AChR, тогда как примерно у 7–8% пациентов нет антител ни к AChR, ни к MuSK, и их традиционно называют «серонегативными». В этой последней группе приблизительно у 10% 15 имеются патогенные аутоантитела к белку 4, родственному рецептору липопротеинов, — белку концевой пластинки, который вместе с MuSK служит рецептором для агрина и необходим для кластеризации AChR и нормального образования нервно-мышечного соединения.

20 [0011] В настоящем описании предложены варианты осуществления способов лечения миастении гравис и связанных с ней симптомов или ассоциированных с ней патологических состояний. В некоторых вариантах осуществления субъекту детского возраста с миастенией гравис проводят лечение антителами к человеческому неонатальному Fc-рецептору (FcRn). Антитела к FcRn используют, например, для 25 стимуляции клиренса аутоантител у субъекта детского возраста, для супрессии презентации антигена у субъекта детского возраста, для блокирования иммунного ответа, например блокирования обусловленной иммунным комплексом активации иммунного ответа у субъекта детского возраста, или для лечения иммунологических заболеваний (например, аутоиммунных заболеваний) у субъекта детского возраста.

30 [0012] В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, который также может называться M281. В некоторых вариантах осуществления термин «нипокалимаб» и термин «M281» используются

взаимозаменяемо. Нипокалимаб представляет собой антитело к человеческому неонатальному Fc-рецептору (FcRn). Нипокалимаб описан в патенте США № 10,676,526, международной публикации PCT № WO2020/023310, международной публикации PCT № WO2020/018910 и международной публикации PCT № WO2021/022249, каждая из которых в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки.

[0013] Термин «антитело» в настоящем документе используется в самом широком смысле и охватывает разнообразные антительные структуры, включая, без ограничений, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), scFVs, нанотела, VHH и фрагменты антител, при условии, что они демонстрируют антигенсвязывающую активность в отношении FcRn.

[0014] Дополнительно антитело или молекула антитела, при использовании этих терминов в настоящем документе, означают полипептид, например цепь иммуноглобулина или ее фрагмент, содержащий по меньшей мере одну функционально активную последовательность переменного домена иммуноглобулина. Молекула антитела включает антитела (например, полноразмерные антитела) и фрагменты антител. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит антигенсвязывающий или функционально активный фрагмент полноразмерного антитела или полноразмерной цепи иммуноглобулина. Например, полноразмерное антитело представляет собой молекулу иммуноглобулина (Ig) (например, антитело IgG), которая имеет природное происхождение или образуется в результате нормального процесса рекомбинации фрагментов гена иммуноглобулина. В вариантах осуществления молекула антитела относится к иммунологически активному антигенсвязывающему участку молекулы иммуноглобулина, такому как фрагмент антитела. Фрагмент антитела, например функционально активный фрагмент, содержит участок антитела, например Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, переменный фрагмент (Fv), доменное антитело (dAb) или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). Функционально активный фрагмент антитела связывается с тем же антигеном, который распознается интактным (например, полноразмерным) антителом. Термины «фрагмент антитела» или «функционально активный фрагмент» также включают в себя выделенные фрагменты, состоящие из переменных областей, такие как фрагменты Fv, состоящие из переменных областей тяжелой и легкой цепей, или рекомбинантные

одноцепочечные полипептидные молекулы, в которых переменные области легкой и тяжелой цепей соединены пептидным линкером («scFv-белки»). В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела не включает в себя участки антител, не обладающие антигенсвязывающей активностью, такие как Fc-фрагменты или
5 одиночные аминокислотные остатки. Примеры молекул антител включают в себя полноразмерные антитела и фрагменты антител, например dAb (доменное антитело), одноцепочечные, Fab, Fab' и F(ab')₂ фрагменты и одноцепочечные переменные фрагменты (scFvs).

[0015] Цепи иммуноглобулина демонстрируют одинаковую общую структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных тремя гиперпеременными областями, также называемыми определяющими
10 комплементарными областями, или CDR. CDR из двух цепей каждой пары выровнены каркасными областями, что обеспечивает связывание с конкретным эпитопом. В направлении от N-конца к C-концу как легкая, так и тяжелая цепи содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Отнесение аминокислот к каждому домену
15 выполняют в соответствии с определениями, представленными в публикации Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 и 1991)). В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, содержат одинаковые FR и разные CDR. В некоторых вариантах
20 осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, содержат одинаковые CDR и разные FR. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR1 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR2 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR3
25 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR4 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR1 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR2 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR3 легкой
30 цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в FR4 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в тяжелой и легкой цепях. В некоторых вариантах осуществления мутации в FR находятся в любой одной или более из FR тяжелой и легкой цепей.

[0016] Термин «молекула антитела» также включает целые доменные, или однодоменные, антитела, которые также могут называться sdAb или V_HH, или их антигенсвязывающие фрагменты. Доменные антитела содержат либо V_H, либо V_L, которые могут функционировать в качестве самостоятельных фрагментов антител.

5 Дополнительно доменные антитела включают в себя антитела только из тяжелых цепей (HCAb). Доменные антитела также включают в себя домен CH₂ из IgG в качестве основного каркаса, в который пересажены CDR-петли. Они также могут быть по существу определены как полипептид или белок, содержащий аминокислотную последовательность, которая содержит четыре каркасные области, перемежаемые
10 тремя определяющими комплементарность областями. Это обозначают как FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Антитела sdAb могут быть получены в верблюдовых, таких как ламы, но также могут быть получены синтетически с применением методик, которые хорошо известны специалистам в данной области. Нумерация аминокислотных остатков в sdAb или полипептиде осуществляется в соответствии с
15 общей нумерацией для доменов V_H, предложенной Кабатом et al. Согласно этой нумерации, FR1 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 1–30, CDR1 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 31–36, FR2 в sdAb содержит аминокислоты в положениях 36–49, CDR2 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 50–65, FR3 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 66–94,
20 CDR3 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 95–102 и FR4 в sdAb содержит аминокислотные остатки в положениях 103–113. Доменные антитела также описаны в международной публикации PCT № WO2004041862 и международной публикации PCT № WO2016065323, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки.

25 [0017] В некоторых вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, молекулы антител могут быть моноспецифическими (например, моновалентными или бивалентными), биспецифическими (например, бивалентными, тривалентными, тетравалентными, пентавалентными или гексавалентными), триспецифическими (например, тривалентными, тетравалентными, пентавалентными,
30 гексавалентными) или с более высокими порядками специфичности (например, тетраспецифические) и/или более высокими порядками валентности — выше гексавалентности. Молекула антитела может содержать функционально активный фрагмент вариабельной области легкой цепи и функционально активный фрагмент

вариабельной области тяжелой цепи, либо тяжелая и легкая цепи могут быть слиты вместе в один полипептид.

[0018] Используемые в настоящем документе термины «слитый» или «соединенный» в отношении белка, имеющего различные домены или гетерологичные последовательности, означают, что домены белка являются частями одной и той же пептидной цепи, которые соединены друг с другом либо пептидными связями, либо другими ковалентными связями. Домены или секции могут быть соединены или слиты напрямую друг с другом или с другим доменом, либо между двумя доменами или последовательностями может находиться пептидная последовательность, и такие последовательности также будут считаться слитыми или соединенными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления различные домены или белки, предложенные в настоящем документе, соединены или слиты напрямую друг с другом или с линкерными последовательностями, такими как глицин/сериновый, глицин/аланиновый линкер или другие типы общеизвестных пептидных линкеров, соединяющих вместе два домена. Две пептидные последовательности соединены напрямую, если они напрямую присоединены друг к другу, или опосредованно, если имеется линкер или другая структура, которая соединяет две области. Линкер может быть напрямую соединен с двумя различными пептидными последовательностями или доменами.

[0019] Используемые в настоящем документе термины «вариабельная область» и «вариабельный домен» относятся к участкам легкой и тяжелой цепей антитела, которые включают в себя аминокислотные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR, например CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 и CDR H3) и каркасных областей (FR). В соответствии со способами, применяемыми в данном описании, положения аминокислот, присвоенные CDR и FR, определены по Кабату (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). При применении данной системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньше или больше дополнительных аминокислот, что соответствует укорочению или вставке в CDR (определенной ниже в настоящем документе) или FR (определенной ниже в настоящем документе) вариабельной области. Например, вариабельная область тяжелой цепи может включать в себя один вставленный остаток (т. е. остаток 52a по Кабату) после остатка 52 CDR H2 и вставленные остатки

(например, остатки 82a, 82b и 82c и т. д. по Кабату) после остатка 82 FR тяжелой цепи. Нумерация остатков по Кабату может быть определена для данного антитела путем совмещения в гомологичных областях последовательности антитела с последовательностью, имеющей «стандартный» номер по Кабату.

5 [0020] Используемые в настоящем документе термины «определяющие комплементарность области» и «CDR» относятся к областям переменного домена антитела или переменной области, которые являются гиперпеременными по последовательности и/или образуют структурно определенные петли. CDR также известна как гиперпеременная область. Каждая переменная область легкой цепи и тяжелой цепи имеет три CDR. Переменная область легкой цепи содержит CDR L1, 10 CDR L2 и CDR L3. Переменная область тяжелой цепи содержит CDR H1, CDR H2 и CDR H3. Каждая CDR может включать в себя аминокислотные остатки из определяющей комплементарности области, определенной по Кабату (т. е. примерно остатки 24–34 (CDR L1), 50–56 (CDR L2) и 89–97 (CDR L3) в переменной области легкой цепи и примерно остатки 31–35 (CDR H1), 50–65 (CDR H2) и 95–102 (CDR H3) в 15 переменной области тяжелой цепи.

[0021] Используемый в настоящем документе термин «FcRn» относится к неонатальному Fc-рецептору, который связывается с Fc-областью антитела IgG, например антитела IgG1. Примером FcRn является человеческий FcRn, имеющий 20 запись в UniProt с ID № P55899, которая в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки. Считается, что человеческий FcRn отвечает за поддержание периода полужизни IgG путем связывания и перемещения конститутивно интернализированных IgG обратно на клеточную поверхность для рециркуляции IgG.

[0022] В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую 25 цепь или легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn содержит тяжелую цепь и легкую цепь в формате scFv. В некоторых вариантах осуществления тяжелая и легкая цепи соединены с пептидным линкером, таким как глицин/сериновый или глицин/аланиновый линкер.

[0023] В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой 30 M281. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления M281 и нипокалимаб содержат

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

10 [0024] В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn может представлять собой M281 (нипокалимаб). В некоторых вариантах осуществления нипокалимаб содержит или состоит из: легкой цепи, содержащей или состоящей из последовательности:

15 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMIIY
GDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKVTVLGQPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHE
GSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

[0025] и тяжелой цепи, содержащей или состоящей из последовательности:

20 EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWV
SSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPK
25 KDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG (SEQ ID NO: 2).

30 [0026] В некоторых вариантах осуществления антитело имеет: (a) последовательность легкой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или

99% идентична SEQ ID NO: 1, причем CDR L1 содержит последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), CDR L2 содержит последовательность GDSEKPS (SEQ ID NO: 4), CDR L3 содержит последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5); и (b) последовательность тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 2, при этом CDR H1 содержит последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 6), CDR H2 содержит последовательность SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 7) и CDR H3 содержит последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8). В некоторых вариантах осуществления нипокалимаб содержит или состоит из тяжелой цепи, содержащей или состоящей из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2, причем SEQ ID NO: 2 дополнительно содержит С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 2 содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446. В некоторых вариантах осуществления нипокалимаб содержит или состоит из тяжелой цепи, содержащей или состоящей из последовательности, в которой отсутствует С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления нипокалимаб содержит или состоит из тяжелой цепи, содержащей или состоящей из последовательности, в которой отсутствует С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

[0027] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 2, с одной или более аминокислотными заменами, причем аминокислотные замены могут представлять собой A23V или S30R относительно последовательности SEQ ID NO: 2 (в соответствии с нумерацией по Кабату). В некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, с одной или более аминокислотными заменами.

[0028] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 99% или 100% идентична:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPS
GVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVL (SEQ ID
NO: 9). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи

содержит CDR L1, имеющую последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), CDR L2, имеющую последовательность GDSEPS (SEQ ID NO: 4), CDR L3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 99% или 100% идентична:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGS
QTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMV
TVSS (SEQ ID NO: 10). В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR H1, имеющую последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 6), CDR H2, имеющую последовательность SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 7), и CDR H3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

[0029] Антитела могут дополнительно содержать аминокислотные замены, добавления и/или делеции за пределами CDR (т. е. в каркасных областях (FR)).

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

20 отдельных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антитела могут дополнительно включать в себя любую одну или более из следующих аминокислотных замен: A23V, S30R относительно любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 23–26 (в соответствии с нумерацией по Кабату).

[0030] В некоторых вариантах осуществления антитела могут включать в себя

25 аминокислотные замены, добавления и/или делеции в константных областях (например, в области Fc) антитела, которые, например, приводят к снижению эффекторной функции, например снижению комплементзависимого цитолиза (CDC), антителозависимого клеточно-опосредованного цитолиза (ADCC) и/или антителозависимого клеточно-опосредованного фагоцитоза (ADCP) и/или снижению

30 киллинга В-клеток. Константные области не участвуют напрямую в связывании антитела со своей мишенью, но выполняют различные эффекторные функции, такие как влияние на участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности. В некоторых вариантах осуществления антитела характеризуются пониженным

связыванием (т. е. отсутствием связывания) с человеческим фактором комплемента C1q и/или человеческим Fc-рецептором на натуральных киллерных (NK) клетках. В некоторых вариантах осуществления антитела характеризуются пониженным связыванием (т. е. отсутствием связывания) с человеческим FcγRI, FcγRIIA и/или FcγRIIIA. Для изменения или уменьшения антителозависимой эффекторной функции, такой как CDC, ADCC, ADCP и/или киллинг В-клеток, антитела могут принадлежать к классу IgG и содержать одну или более аминокислотных замен E233, L234, G236, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331 и/или P329 (нумерация в соответствии с системой ЕС). В некоторых вариантах осуществления антитела содержит мутации L234A/L235A или D265A/N297A. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn негликозилировано в положении 297. Полученное лишенное эффекторной функции антитело демонстрирует очень малое связывание с комплементом или Fc-рецепторами (т. е. связывание с комплементом C1q), что указывает на низкий потенциал CDC.

15 [0031] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит CDR L1, имеющую последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), CDR L2, имеющую последовательность GDSERPS (SEQ ID NO: 4), CDR L3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5), CDR H1, имеющую последовательность NYAMG (SEQ ID NO: 12), CDR H2, имеющую последовательность SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO: 14), и CDR H3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

25 [0032] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит CDR L1, имеющую последовательность TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 3), CDR L2, имеющую последовательность GDSERPS (SEQ ID NO: 4), CDR L3, имеющую последовательность SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 5), CDR H1, имеющую последовательность TYAMG (SEQ ID NO: 4), CDR H2, имеющую последовательность SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO: 15), и CDR H3, имеющую последовательность LAIGDSY (SEQ ID NO: 8).

30 [0033] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, имеющую последовательность

5 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HKSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

[0034] а тяжелая цепь содержит последовательность, имеющую
 последовательность

10 EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFTSTYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 15 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2).

[0035] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
 тяжелую цепь, содержащую последовательность, имеющую последовательность,
 20 представленную в SEQ ID NO: 2, и дополнительно содержащую С-концевой остаток
 лизина (K). В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 2 содержит С-концевой
 остаток лизина (K) в положении 446.

[0036] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь изолированного
 антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична
 25 последовательности

30 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSH
 KSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1).

[0037] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности

5 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 10 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPG (SEQ ID NO: 2).

[0038] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
 15 тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%
 идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2, и дополнительно
 содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления
 последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 2,
 содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

20 [0039] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного
 антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична
 последовательности

25 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 30 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 23).

[0040] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 23, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 23, содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

[0041] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLE
WVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24).

[0042] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 24, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 24, содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

[0043] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
 5 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 10 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 25).

[0044] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 25, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (К). В некоторых вариантах осуществления
 15 последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 25, содержит С-концевой остаток лизина (К) в положении 446.

[0045] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности

20 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 25 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 26).

30 [0046] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%

идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 26, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (К). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 26, содержит С-концевой остаток лизина (К) в положении 446.

- 5 [0047] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

10 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HKSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

[0048] а тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

15 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK
 20 PKDTLMISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2).

- 25 [0049] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (К). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или
 30 99% идентична SEQ ID NO: 2, содержит С-концевой остаток лизина (К) в положении 446.

[0050] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

5 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HKSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

10 а тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

15 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
 LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYKSLTVDKSRWQQGNVF
 20 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 23).

[0051] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 23, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 23, содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

[0052] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело, содержит легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

5 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HKSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

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

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 15 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24).

[0053] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
 тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%,
 20 95%, 98% или 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 24, и
 дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах
 осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или
 99% идентична SEQ ID NO: 24, содержит С-концевой остаток лизина (K) в
 положении 446.

25 [0054] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
 легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность,
 которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

30 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKL
 MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
 GIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP

GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH
KSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

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

5 EVQLES GGGLVQP GGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLE
WVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARLAIGDSYWGGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
10 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 25).

15 [0055] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%,
95%, 98% или 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 25, и
дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах
осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или
20 99% идентична SEQ ID NO: 25, содержит С-концевой остаток лизина (K) в
положении 446.

[0056] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность,
которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности

25 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNL VSWYQQHPGKAPKL
MIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGS
GIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH
KSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

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

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLE
 WVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 5 YYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 10 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 26).

[0057] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 26, и дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 26, содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446.

20 [0058] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 99% или 100% идентична любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 23–26. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 99% или 100% идентична любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 23–26, дополнительно содержащую С-концевой остаток лизина (K) в положении 446 любой из SEQ ID NO: 2, 23–26. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь изолированного антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

30 [0059] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, имеющую не более 5, 4, 3, 2 или 1 одиночной

аминокислотной замены относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь изолированного антитела содержит последовательность, имеющую не более 5, 4, 3, 2 или 1 одиночной аминокислотной замены относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 2, и дополнительно содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь изолированного антитела содержит последовательность, имеющую не более 5, 4, 3, 2 или 1 одиночной аминокислотной замены относительно последовательности SEQ ID NO: 1.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело дополнительно включает в себя любую одну или более из следующих аминокислотных замен: A23V, S30R (в соответствии с нумерацией ЕС) относительно любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 23–26. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело дополнительно включает в себя любую одну или более из следующих аминокислотных замен: A23V, S30R (в соответствии с нумерацией ЕС) относительно любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 23–26 и дополнительно содержит С-концевой остаток лизина (K) в положении 446 любой из SEQ ID NO: 2, 23–26.

[0061] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело не содержит С-концевой остаток лизина в положении 446 относительно любой из последовательностей SEQ ID NO: 2.

[0062] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из последовательности

25 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMI
 YGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYV
 FGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
 AWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQV
 THEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

а тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 5 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV
 10 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2).

[0063] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из последовательности

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNL VSWYQQHPGKAPKLMI
 15 YGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYAGSGIYV
 FGTGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
 AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQ
 VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

а тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 20 PKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 25 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
 SLSLSPG (SEQ ID NO: 23).

[0064] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из последовательности

5 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKLM
 YGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYV
 FGTGTVKTVLGGQPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
 AWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQ
 VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

а тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEW
 VSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 15 PKDTLMISRTPETVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPG (SEQ ID NO: 24).

20 [0065] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит последовательность

25 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKLM
 YGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYV
 FGTGTVKTVLGGQPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
 AWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQ
 VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

а тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

30 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWV
 SSIASGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
 RLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
 YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
 5 EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 LSPG (SEQ ID NO: 25).

[0066] В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело имеет
 легкую цепь и тяжелую цепь, причем легкая цепь содержит или состоит из
 10 последовательности

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMY
 GDSERPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGT
 GTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA
 DSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGST
 15 VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1);

а тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVS
 SIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARL
 AIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 20 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
 NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
 25 LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:
 26).

[0067] Используемый в настоящем документе термин «процент (%) идентичности»
 относится к процентному содержанию аминокислотных (или нуклеотидных) остатков
 последовательности-кандидата, например антитела к FcRn настоящего описания,
 30 которые идентичны аминокислотным (или нуклеотидным) остаткам эталонной
 последовательности, например антитела дикого типа к FcRn, после выравнивания

последовательностей и введения гэпов при необходимости для достижения максимального процента идентичности (т. е. гэпы могут быть введены в одну или обе из последовательности-кандидата и эталонной последовательности для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности могут не рассматриваться в целях сравнения). Выравнивание с целью определения процента идентичности можно осуществлять различными способами, которые известны специалистам в данной области, например с применением общедоступных компьютерных программ, таких как программное обеспечение BLAST, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности заданной последовательности-кандидата с или относительно заданной эталонной последовательности (что альтернативно можно сформулировать как то, что заданная последовательность-кандидат имеет или включает в себя определенный процент идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности с или относительно заданной эталонной последовательности) рассчитывается следующим образом:

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

[0068] где A представляет собой количество аминокислотных (или нуклеотидных) остатков, оцениваемых как идентичные при выравнивании последовательности-кандидата и эталонной последовательности, и где B представляет собой общее количество аминокислотных (или нуклеотидных) остатков в эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления, в которых длина последовательности-кандидата не равна длине эталонной последовательности, процент идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) последовательности-кандидата с эталонной последовательностью не будет равен проценту идентичности аминокислотной (или нуклеотидной) эталонной последовательности с последовательностью-кандидатом.

[0069] В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность, выровненная для сравнения с последовательностью-кандидатом, может показать, что последовательность-кандидат демонстрирует идентичность от 50% до 100% по всей

длине последовательности-кандидата или выбранного участка смежных аминокислотных (или нуклеотидных) остатков последовательности-кандидата. Длина последовательности-кандидата, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, например по меньшей мере 40%, например по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%, длины эталонной последовательности. Когда положение в последовательности-кандидате занято тем же аминокислотным (или нуклеотидным) остатком, что и соответствующее положение в эталонной последовательности, то молекулы в этом положении являются идентичными. Положение может быть изменено путем замены, делеции или вставки. Замена, делеция или вставка может содержать определенное количество аминокислот (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более). Если замена, делеция или вставка описывается как «не более чем n аминокислот», это означает, что замена, делеция или вставка содержит, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или n аминокислот. Количество замен, делеций или вставок может включать процентную долю от всей последовательности (например, 1%, 5%, 10%, 15%, 20% или более), причем количество замен, делеций или вставок изменяет 5%, 10%, 15%, 20% или более аминокислот во всей последовательности.

[0070] В некоторых вариантах осуществления Fc-домен антитела не является фукозилированным. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, Fc-домен антитела не является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело не обладает эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления всех способов, описанных в настоящем документе, антитело представляет собой антитело IgG1.

[0071] В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод. RVT-1401 (также называемое HL161BKN) описано в международной публикации РСТ № WO2020097099, розаноликсизумаб описан в международной публикации РСТ № WO2014019727 и эфгартигимод (ARGX-113) описан в международной публикации РСТ № WO2015100299, каждая из которых в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой биоаналог любого из антител к FcRn, предложенных в настоящем документе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn субъекту или пациенту детского возраста. Термины «субъект детского возраста» или «пациент детского возраста» могут использоваться взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от 2 лет до менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от 2 лет до менее 12 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от 12 лет до менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста является подростком, что определяется как нахождение в возрасте менее 18 лет или от 16 лет до 17 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста является подростком, что определяется как нахождение в возрасте от 12 лет до 15 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста является ребенком, что определяется как нахождение в возрасте от 2 лет до 11 лет.

[0073] Миастению гравис в популяции пациентов детского возраста классифицируют по трем категориям: 1) транзиторная миастения новорожденных, 2) ювенильная миастения гравис (ювенильная MG) и 3) врожденные миастенические синдромы (CMS). Ювенильная MG — это аутоиммунное расстройство, при котором аутоантитела к структурным компонентам нервно-мышечного соединения нарушают нервно-мышечную передачу сигнала. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn субъекту детского возраста, у которого диагностирована транзиторная миастения новорожденных. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn субъекту детского возраста, у которого диагностирована ювенильная миастения гравис (ювенильная MG). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к FcRn субъекту детского возраста, у которого диагностированы врожденные миастенические синдромы (CMS).

[0074] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем

антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и при этом детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденного миастенического синдрома или любой их комбинации.

10 [0075] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем

15 антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по

20 меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и при этом детская миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных.

[0076] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1

25 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по

30 меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере

90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и при этом детская миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис.

[0077] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение начальной нагрузочной дозы от 5 около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит: тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5; при этом введение 10 снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и при этом детская миастения 15 гравис представляет собой врожденный миастенический синдром.

[0078] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят как часть фармацевтической композиции, содержащей 5–60 мг/мл антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной дозе, которая составляет 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной дозе, 20 которая составляет 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в начальной нагрузочной дозе, которая составляет 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах 25 осуществления антитело вводят в дозе около 5 мг/кг, около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе, равной или составляющей около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в однократной дозе 30 или в начальной нагрузочной дозе и поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления начальная нагрузочная доза и поддерживающая доза представляют собой одну и ту же дозу. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза и поддерживающая доза не представляют собой одну и ту же дозу. В некоторых

вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе около 5 мг/кг, около 15 мг/кг, около 30 мг/кг, около 45 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят в дозе 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе около 30 мг/кг и поддерживающую дозу — в дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в дозе 30 мг/кг, а поддерживающую дозу — 15 мг/кг.

[0079] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят еженедельно, один раз каждые две недели или ежемесячно. В некоторых вариантах осуществления начальная доза отлична от дозы, вводимой еженедельно или один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления доза одинаковая при каждом ее введении. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят по меньшей мере каждую неделю, каждые две недели, каждые 3 недели или каждые четыре недели (т. е. один раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 60 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят еженедельно в поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят еженедельно в поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 60 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 2 недели в поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 2 недели в поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 60 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 3 недели в поддерживающей дозе

поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 3 недели в поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждые 4 недели в поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую инфузию антитела вводят в нагрузочной дозе около 30 мг/кг, а вторую инфузию антитела вводят каждый месяц в поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе около 5–60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе около 5–30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе около 15–30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе около 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные инфузии выполняют в поддерживающей дозе около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления инфузии (включая первую, вторую и/или дополнительные) вводят каждые две недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим введением поддерживающей дозы один раз в две недели (например, каждые две недели). В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим введением поддерживающей дозы каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим введением поддерживающей дозы каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ включает начальную (нагрузочную) дозу с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальная доза выше, чем вводимая один раз в две недели поддерживающая доза. В некоторых вариантах осуществления начальная доза такая же, как вводимая один раз в две недели поддерживающая доза.

[0081] В некоторых вариантах осуществления введение антитела или фармацевтической композиции занимает около 30–90 минут. В некоторых вариантах осуществления введение занимает около 15–60 минут. В некоторых вариантах осуществления введение занимает от около 15 до около 30 минут. В некоторых вариантах осуществления введение занимает от около 15 до около 45 минут. В

некоторых вариантах осуществления введение занимает от около 15 до около 90 минут. В некоторых вариантах осуществления введение занимает от около 15 до около 120 минут. В некоторых вариантах осуществления введение занимает около 15 минут, около 30 минут, около 45 минут, около 60 минут, около 90 минут или около 120 минут.

5 [0082] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно или
10 подкожно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят
внутрибрюшинно, внутридермально или внутримышечно. В некоторых вариантах
осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах
15 осуществления композицию вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления
композицию вводят с использованием инфузионной помпы. В некоторых вариантах
осуществления композицию вводят с использованием автоматического инжектора. В
некоторых вариантах осуществления композицию вводят с использованием инжектора
патч-помпы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с
использованием носимого инжектора. В некоторых вариантах осуществления
композицию вводят с использованием помпы Sorrel™. В некоторых вариантах
осуществления композицию вводят с использованием помпы, такой как описанные в
патенте США № 9,943,642, который в полном объеме включен в настоящий документ.

[0083] В определенных вариантах осуществления способ лечения
20 генерализованной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского
возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба
внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное
количество нипокалимаба составляет 5–60 мг/кг. В определенных вариантах
осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у нуждающегося в
25 этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного
количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем
терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–30 мг/кг. В
определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении
гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение
30 терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту
детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба
составляет 15–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения
генерализованной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского

возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

5 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

10 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

15 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

20 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

25 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

30 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у

нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15 мг/кг. В

- определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения генерализованной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг/кг каждые 4 недели.
- 5
- 10 [0084] В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–60 мг/кг. В определенных вариантах
- 15 осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении
- 20 новорожденных у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у нуждающегося в этом субъекта детского
- 25 возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у
- 30 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у нуждающегося в этом субъекта детского

возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

5 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

10 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

15 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

20 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

25 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

30 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных у

нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг/кг каждые 4 недели.

[0085] В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–60 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением

поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения ювенильной миастении гравис у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг/кг каждые 4 недели.

[0086] В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–60 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста

включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

5 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

10 детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

15 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

20 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

25 детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у

30 нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста,

причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения врожденных миастенических синдромов (CMS) у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг/кг каждые 4 недели.

[0087] В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–60 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 5–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15–30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения

транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–60 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–60 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 5–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 5–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 15–30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15–30 мг/кг каждые 4 недели. В определенных

вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение терапевтически эффективного количества нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем терапевтически эффективное количество нипокалимаба составляет 15 мг/кг. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг/кг каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления способ лечения транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у нуждающегося в этом субъекта детского возраста включает введение нипокалимаба внутривенно субъекту детского возраста, причем нипокалимаб вводят в виде нагрузочной дозы 30 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг/кг каждые 4 недели.

[0088] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более из фосфата натрия, хлорида натрия, трегалозы или полисорбата.

[0089] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» относится к лекарственному или фармацевтическому составу, который содержит активный ингредиент, а также один или более эксципиентов и разбавителей для обеспечения активного ингредиента, приемлемого для способа введения.

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

или в форме таблетки или капсулы для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция является приемлемой для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления композиция является приемлемой для подкожного введения.

5 [0090] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению, которые содержат антитело к FcRn в виде терапевтических белков, могут быть подобраны по составу для внутривенного введения, парентерального введения, подкожного введения, внутримышечного введения, внутриартериального введения, интратекального введения или внутрибрюшинного введения. В некоторых вариантах
10 осуществления фармацевтическая композиция может также быть подобрана по составу для перорального, назального, аэрозольного, ректального, вагинального введения или введения распылением или вводиться посредством данных способов. Для инъекционных составов в данной области известны различные эффективные фармацевтические носители.

15 [0091] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к эксципиенту или разбавителю в фармацевтической композиции. Фармацевтически приемлемый носитель должен быть совместим с другими ингредиентами состава и не быть вредным для реципиента. В настоящем описании фармацевтически приемлемый носитель должен обеспечивать достаточную
20 фармацевтическую стабильность для Fc-конструкта. Характер носителя отличается в зависимости от способа введения. Например, для внутривенного введения по существу используют носитель в виде водного раствора; для перорального введения предпочтительным является твердый носитель.

[0092] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически
25 эффективное количество» относится к количеству, например фармацевтической дозе, эффективному для индукции требуемого биологического эффекта у субъекта или пациента детского возраста или для лечения пациента, имеющего состояние или расстройство, описанное в настоящем документе. В контексте настоящего документа также следует понимать, что «терапевтически эффективное количество» можно
30 интерпретировать как количество, дающее требуемый терапевтический эффект, принимаемое либо в одной дозе, либо в любой дозе или посредством любого пути

введения, принимаемое отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами.

[0093] Используемый в настоящем документе термин «не более» относится к количеству, меньшему чем равное количество. Это может быть количество, выраженное целыми числами. Например, «не более двух замен» может относиться к 0, 1 или 2 заменам.

[0094] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «лечить» относятся к уменьшению, снижению, снижению риска или уменьшению побочных эффектов конкретного заболевания или состояния. Уменьшение, снижение, снижение риска или снижение побочных эффектов указывается относительно субъекта детского возраста, который не получал лечение, например относительно контрольной группы, исходного уровня или известного уровня или показателя в контрольной группе.

[0095] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации у субъекта детского возраста. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных, ювенильную миастению гравис, врожденные миастенические синдромы (CMS) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой врожденные миастенические синдромы (CMS). В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста представляет собой субъекта детского возраста с субоптимальным ответом на стабильную терапию gMG, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления стабильная терапия gMG, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации включает: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты. В некоторых

вариантах осуществления иммуносупрессанты выбраны из: азатиоприна, мофетила микофенолата / микофеноловой кислоты, метотрексата, циклоспорина, такролимуса и циклофосамида. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, предусматривающей введение антитела к FcRn, субъекту детского возраста. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе.

10 [0096] В некоторых вариантах осуществления у субъекта детского возраста, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается улучшение одного или более из следующих результатов анализов, оценок или критериев, которые можно использовать для оценки улучшения или состояния субъекта детского возраста с миастенией гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных, ювенильную миастению гравис, врожденные миастенические синдромы (CMS) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой врожденные миастенические синдромы (CMS). В некоторых вариантах осуществления у субъекта детского возраста наблюдается улучшение по одному или более из следующего: оценка по шкале повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL), оценка по количественной шкале миастении гравис (QMG), Европейский опросник для оценки качества жизни детей, состоящий из 5 направлений (EQ-5D-Y), оценка по опроснику для оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QoL15r), оценка по подшкале «усталость» шкалы качества жизни при неврологических заболеваниях (Neuro-QoL), педиатрическая шкала ресурсов качества жизни (PedsQL), оценка по опроснику EQ-5D-5L, оценка по шкале EQ-5D-5Y, шкала Американского фонда миастении гравис (MGFA), оценка глобального восприятия степени тяжести заболевания пациентом (PGI-S) и оценка глобального восприятия изменений пациентом (PGI-C).

[0097] В некоторых вариантах осуществления у субъекта детского возраста, получающего лечение в связи с миастенией гравис, либо умеренной или тяжелой

активной миастенией гравис, либо транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис или умеренной или тяжелой активной миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с ювенильной миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с транзиторной миастенией новорожденных, наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с врожденными миастеническими синдромами (CMS), наблюдается или проявляется снижение уровня одного или более изотипов иммуноглобулина или общего IgG. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента по меньшей мере на 90% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента по меньшей мере на 80% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 70% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления изотип снижаемого иммуноглобулина представляет собой IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или любую их комбинацию. В некоторых

меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG4 в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG4 в сыворотке у пациента на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает

5 уровень IgG4 в сыворотке у пациента по меньшей мере на 80% относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень IgG4 в сыворотке у пациента на по меньшей мере 70% относительно исходного уровня.

[0098] В некоторых вариантах осуществления у субъекта детского возраста, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается или проявляется

10 снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с транзиторной миастенией новорожденных,

15 наблюдается или проявляется снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с ювенильной миастенией гравис, наблюдается или проявляется снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с врожденными миастеническими синдромами (CMS), наблюдается или проявляется снижение уровня аутоантител. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%,

20 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела со сниженным уровнем выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, родственному рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела представляют собой антитела к AChR или антитела к

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

30

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

[0099] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 16% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 14% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 12% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 10% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 8% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 6% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 4% относительно исходного уровня сывороточного альбумина. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

[0100] В некоторых вариантах осуществления субъекту детского возраста также проводят лечение дополнительным терапевтическим средством дополнительно к M281. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство

представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, пиридостигмин, бромид пиридостигмина (Mestinon), неостигмин, преднизон, азатиоприн (Imuran), мофетил микофенилата (CellCept), такролимус (Prograf), метотрексат, циклоспорин (Sandimmune, Neoral) и циклофосфамид (Cytoxan, Neosar), ритуксимаб (Rituxan),
5 экулизумаб (Soliris), IVIg или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно (перед или после) с M281.

[0101] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, предусматривающей введение антитела к FcRn,
10 субъекту детского возраста. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, ABY-039 или эфгартигимод. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn соответствует предложенному в настоящем документе. В некоторых
15 вариантах осуществления у субъекта детского возраста присутствует миастения гравис или имеется подозрение на наличие миастении гравис. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

[0102] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к FcRn субъекту детского возраста с миастенией гравис лечит или облегчает симптомы глазной
20 миастении, птоза, проблем при жевании, дисфагии, дизартрии, гипофонии, диспноэ, неспособности удерживать рот в закрытом положении, внешнего вида опечаленного или сонного человека, проблем при удерживании головы в вертикальном положении, диплопии, дизартрии, проблем при глотании, изменения выражения лица, одышки, слабости в руках, слабости в кистях, слабости в пальцах, слабости в ногах, слабости в
25 шее.

[0103] В некоторых вариантах осуществления лечение миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации включает в себя
улучшение клинического маркера прогрессирования MG. Такие маркеры включают в
30 себя профиль повседневной деятельности при MG (MG-ADL) и оценку по количественной шкале миастении гравис (QMG) для степени тяжести заболевания. В

определенных вариантах осуществления MG-ADL является основным показателем для измерения улучшения при MG.

5 [0104] MG-ADL представляет собой опросник из 8 пунктов, который сфокусирован на соответствующих симптомах и функциональных характеристиках повседневной деятельности (ADL) у субъектов детского возраста с MG. 8 пунктов MG-ADL выведены из компонентов на основе симптомов оригинальной QMG из 13 пунктов для оценки недееспособности, вызванной глазными (2 пункта), бульбарными (3 пункта), дыхательными (1 пункт) нарушениями и нарушениям общих моторных функций или функций конечностей (2 пункта), связанными с эффектами MG. В этом инструменте для оценки функционального статуса каждый ответ оценивают от 0 (норма) до 3 10 (наибольшая тяжесть). Диапазон общей оценки MG-ADL составляет 0–24. Клинически значимое улучшение по MG-ADL у пациента будет соответствовать снижению оценки на 2 балла или более через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения.

15 [0105] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL) с течением времени или через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения. 20 В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по MG-ADL превышает 2 балла или равно 2 баллам по шкале MG-ADL.

[0106] Существующая система оценки QMG состоит из 13 пунктов: глазные (2 пункта), лицевые (1 пункт), бульбарные (2 пункта), общие моторные функции (6 пунктов), аксиальные (1 пункт) и респираторные (1 пункт); каждый оценивают от 0 25 до 3, причем 3 соответствует наибольшей тяжести. Диапазон общей оценки QMG составляет 0–39. Система оценки QMG считается объективной оценкой терапии MG и основана на количественном тестировании контрольных групп мышц. Более высокие показатели соответствуют большей слабости. Оценка по QMG предпочтительно проводится подготовленным квалифицированным медицинским работником 30 (например, врачом, ассистентом врача, фельдшером, медицинской сестрой). Оценка по QMG предпочтительно должна проводиться для конкретного субъекта детского возраста одним и тем же медицинским работником на протяжении всего исследования,

если это возможно, и предпочтительно должна выполняться приблизительно в одно и то же время суток на протяжении всего исследования.

[0107] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по QMG через 22, 23 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по QMG с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 2 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 3 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 4 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 5 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 6 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой

снижение по меньшей мере на 7 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее 8 баллов или равное 8 баллам, оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы.

[0108] Шкала оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов (MG-QoL15) представляет собой инструмент оценки связанного со здоровьем качества жизни, предназначенный для субъектов с MG. MG-QoL15 предпочтительно разработана для предоставления информации о восприятии субъектом ухудшения и недееспособности, а также степени переносимости проявлений заболевания и должна обеспечивать простоту проведения оценки и интерпретации результатов. Оценка по MG-QoL15 проводится субъектом. Общая оценка варьируется от 0 до 60, и более высокие оценки указывают на большую степень выраженности и неудовлетворенности дисфункцией, связанной с MG. MG-QoL15 предпочтительно используют для оценки ограничений субъекта, связанных с жизнью с MG. Каждый из 15 пунктов оценивался субъектом по 3-балльной шкале на основании периода оценки «за последние несколько недель» с максимальной оценкой 30. Более высокие оценки указывали на большее ограничение.

[0109] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки MG-QoL15 через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки MG-QoL15 с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0110] Для оценки степени тяжести MG у субъекта можно использовать клиническую классификацию Американского фонда миастении гравис (MGFA). Система содержит 5 классов степени тяжести заболевания, варьирующихся от класса I (только слабость глазной мышцы) до класса V (субъекту проводится интубация).

5 Каждый из классов от II до IV дополнительно подразделяется на 2 подкласса на основании того, какие группы мышц затронуты в первую очередь. Оценка по MGFA предпочтительно проводится подготовленным квалифицированным медицинским работником (например, врачом, ассистентом врача, фельдшером, медицинской сестрой и предпочтительно должна проводиться для конкретного субъекта одним и тем же

10 лицом на протяжении всего исследования, если это возможно.

[0111] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах

15 осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается сдвиг по классификации MGFA с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–

20 20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%.

[0112] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по шкале качества жизни при неврологических заболеваниях (Neuro-QoL-Fatigue). Neuro-QoL-Fatigue представляет собой надежный и

25 эффективный короткий опросник из 19 пунктов для оценки усталости, все пункты которого заполняются субъектом. Более высокие оценки указывают на большую степень воздействия MG на более сильную усталость и активность. Клинически значимое улучшение оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue у пациента отражается в снижении оценки после лечения или с течением времени после введения последней

30 дозы.

[0113] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем

документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня по Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0114] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по состоящему из 5 направлений с 5 уровнями опроснику для оценки качества жизни EuroQol (5Q-5D-5L). EQ-5D-5L представляет собой стандартизованный показатель состояния здоровья, разработанный EuroQol Group, чтобы обеспечить простой общий показатель здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D-5L представляет собой показатель связанного со здоровьем качества жизни с точки зрения 5 направлений: мобильности, ухода за собой, повседневной деятельности, боли/дискомфорта, тревожности/депрессии. Каждое направление имеет 3 последовательных уровня степени тяжести: «проблемы отсутствуют» (1), «определенные проблемы» (2), «серьезные проблемы» (3). Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояния здоровья, определяемые классификацией по 5 направлениям, могут быть преобразованы в соответствующие индексные оценки, которые количественно определяют состояние здоровья, где -0,594 соответствует «серьезным проблемам», а 1 соответствует «отсутствию проблем».

[0115] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами,

предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0116] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y. EQ-5D-5Y — это стандартизированный, понятный для детей инструмент для применения в качестве средства измерения состояния здоровья, по преимуществу разработанный для самостоятельного заполнения детьми и подростками или посредством версии для посредника — для заполнения лицом, осуществляющим уход за больным ребенком. Описательная система EQ-5D-5Y содержит следующие 5 направлений: подвижность; уход за собой (умывание и одевание); повседневная деятельность; боль или дискомфорт; и чувство беспокойства или грусти. Каждое из 5 направлений разделено на 3 уровня восприятия проблем (уровень 1 указывает на отсутствие проблемы, уровень 2 указывает на определенные проблемы, уровень 3 указывает на множество проблем) (EuroQol 2021; EuroQol 2019). Участник выбирает ответ для каждого из 5 направлений, имея в виду ответ, который лучше всего соответствует его или ее здоровью по состоянию «на сегодня». Описательная система может служить представлением о состоянии здоровья. Время, затрачиваемое на заполнение опросника, варьирует в зависимости от возраста, состояния здоровья и окружающей обстановки, но вероятнее всего займет примерно 1 минуту.

[0117] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0118] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение оценки по шкале глобального восприятия изменений пациентом (PGI-C). PGI-C — это оценка ответа на лечение, выставяемая пациентом по 7-балльной шкале Лайкерта.

[0119] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0120] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение оценки по шкале глобального восприятия степени тяжести заболевания пациентом (PGI-S). Глобальное восприятие степени тяжести заболевания пациентом (PGI-S) представляет собой глобальный индекс, который можно применять для оценки степени тяжести определенного состояния (шкалу одного состояния). Это простая, прямая, несложная в применении шкала, которая интуитивно понятна клиническим специалистам. PGI-S представляет собой один вопрос,

предлагающий пациенту оценить текущее состояние своих мочевыводящих путей по шкале от 1 (нормальное) до 4 (тяжелое).

5 [0121] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение

10 относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%,

15 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0122] В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений (C-SSRS). C-SSRS применяется для оценки степени суицидальной направленности мышления

20 пациента по шкале в диапазоне от «отсутствия суицидальной направленности мышления» до «активной суицидальной направленности мышления с конкретным планом и намерением». (Posner 2011)

[0123] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение

25 относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение

30

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

[0124] В некоторых вариантах осуществления у пациента, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение оценки по педиатрической шкале ресурсов качества жизни (PedsQL). Модель оценки PedsQL представляет собой модульный подход к измерению связанного со здоровьем качества жизни (HRQOL) у здоровых детей и подростков, а также у пациентов с острыми и хроническими состояниями здоровья. Модель оценки PedsQL органично интегрирует общие базовые шкалы и специфические для заболевания модули в единую систему измерения. Общие базовые шкалы PedsQL из 23 пунктов были разработаны для измерения основных параметров состояния здоровья в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, в том числе ролевого (внутришкольного) функционирования. Оценка по PedsQL может проводиться детьми и молодыми людьми и предусматривает версии для детей и молодых людей в возрасте 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Существуют версии для оценки родителями для детей в возрасте 2–4, 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Опрос по PedsQL занимает около пяти минут и может самостоятельно проводиться родителями, детьми и молодыми людьми в возрасте от 8 до 18 лет после предоставления вводной информации подготовленным администратором. Для детей младшего возраста и в качестве альтернативы в особых обстоятельствах опрос могут проводить клинические специалисты при условии, что инструкции и все пункты дословно прочитываются ребенку или молодому человеку. Пункты по общим базовым шкалам PedsQL анализируются путем обратного подсчета и преобразуются в шкалу 0–100. Более высокие оценки указывают на лучшее качество жизни, связанное со здоровьем: 0 («никогда») = 100; 1 («почти никогда») = 75; 2 («иногда») = 50; 3 («часто») = 25; и 4 («почти всегда») = 0. Используемые версии: подростковая версия сообщений об острых проявлениях у детей в возрасте 13–18 лет; родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей в возрасте 8–12 лет; родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей младшего возраста в возрасте 5–7 лет и родительская версия сообщений об острых проявлениях у детей, начинающих ходить, в возрасте 2–4 лет.

[0125] В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем

документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления у пациента детского возраста, получающего лечение в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0126] В соответствии с настоящим документом в некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело к FcRn. В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело к FcRn для введения пациенту детского возраста, страдающему миастенией гравис, причем антитело к FcRn вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных, ювенильную миастению гравис, врожденные миастенические синдромы (CMS) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой транзиторную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис. В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой врожденные миастенические синдромы (CMS). В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста представляет собой субъекта с субоптимальным ответом на стабильную терапию gMG. В некоторых вариантах осуществления стабильная терапия gMG включает: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты. В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессанты выбраны из: азатиоприна, мофетила микофенолата / микофеноловой кислоты, метотрексата, циклоспорина, такролимуса и циклофосамида. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение

фармацевтической композиции, предусматривающей введение антитела к FcRn, субъекту детского возраста. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб, RVT-1401 (HL161), розаноликсизумаб (UCB7665), ALXN1830, АВУ-039 или эфгартигимод. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой нипокалимаб.

[0127] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела к FcRn. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn предпочтительно представляет собой нипокалимаб. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 1 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг или около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 15 мг/кг.

[0128] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят каждую неделю, каждые две недели или ежемесячно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде начальной нагрузочной дозы и поддерживающей дозы, и это включает: введение начальной нагрузочной дозы, содержащей антитело к FcRn в дозе от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг; и введение субъекту поддерживающей дозы, содержащей антитело к FcRn в дозе от около 5 мг/кг до около 45 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 45 мг/кг или от около 30 мг/кг до около 45 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде начальной нагрузочной дозы и поддерживающей дозы, и это включает: введение начальной нагрузочной дозы, содержащей антитело к FcRn в дозе 30 мг/кг; и введение

субъекту поддерживающей дозы, содержащей антитело к FcRn в дозе 15 мг/кг. В предпочтительных вариантах осуществления антитело к FcRn предпочтительно представляет собой нипокалимаб.

5 [0129] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у 10 пациента наблюдается улучшение оценки по MG-ADL, оценки по QMG, оценки по MG-QoL15г, оценки по Neuro-QoL-Fatigue, оценки по EQ-5D-5L, оценки по EQ-5D-5Y, оценки по MGFA, оценки по PGI-C, оценки по PGI-S и оценки по PedsQL.

15 [0130] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис лечит, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации или облегчает симптомы 20 глазной миастении, птоза, проблем при жевании, дисфагии, дизартрии, гипофонии, диспноэ, неспособности удерживать рот в закрытом положении, внешнего вида опечаленного или сонного человека, проблем при удерживании головы в вертикальном положении, диплопии, дизартрии, проблем при глотании, изменения выражения лица, одышки, слабости в руках, слабости в кистях, слабости в пальцах, слабости в ногах, 25 слабости в шее.

[0131] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста демонстрирует снижение уровня одного или более изоформ иммуноглобулина или общего IgG у пациента. В некоторых вариантах осуществления изотип представляет собой IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM или IgE. В 25 некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления изотип снижаемых 30 иммуноглобулинов представляет собой IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM или IgE или любую их комбинацию.

[0132] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста демонстрирует снижение уровня аутоантител у пациента. В некоторых вариантах осуществления аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, родственному рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0133] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию также вводят с дополнительным терапевтическим средством дополнительно к нипокалимабу. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, пиридостигмин, бромид пиридостигмина (Mestinon), неостигмин, преднизон, азатиоприн (Imuran), мофетил микофенилата (CellCept), такролимус (Prograf), метотрексат, циклоспорин (Sandimmune, Neoral) и циклофосфамид (Cytosan, Neosar), ритуксимаб (Rituxan), экулизумаб (Soliris), IVIg или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно (перед или после) с нипокалимабом.

[0134] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у пациента детского возраста наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по MG-ADL. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по MG-ADL, которое превышает 2 балла или равно 2 баллам по шкале MG-ADL. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста приводит к улучшению у пациента, измеряемому по оценке ACR, с течением времени или через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и

24 недели после введения первой дозы фармацевтической композиции пациенту детского возраста.

[0135] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у пациента наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по QMG через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к тому, что у пациента наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по QMG с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более, или равное 8 баллам, оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 2 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 3 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 4 балла оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 5 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В

некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 6 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение по меньшей мере на 7 баллов оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня представляет собой снижение, превышающее 8 баллов или равное 8 баллам, оценки по QMG у пациента через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции.

[0136] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у пациента наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по MG-QoL15 через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у пациента наблюдается изменение относительно исходного уровня оценки по MG-QoL15 с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0137] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к тому, что у

пациента наблюдается сдвиг по классификации MGFA через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к тому, что у пациента наблюдается сдвиг по классификации MGFA с течением времени после введения последней дозы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления сдвиг составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70% или 80%.

[0138] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале Neuro-QoL-Fatigue с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня по Neuro-QoL-Fatigue указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0139] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5L указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении

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

[0140] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале EQ-5D-5Y через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0141] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-C через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах

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

5 [0142] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S. В некоторых вариантах
10 осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к
15 изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PGI-S через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%,
20 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0143] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению
25 относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к
30 изменению относительно исходного уровня оценки по шкале C-SSRS через 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления

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

5 [0144] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL. В некоторых вариантах осуществления изменение относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL 10 указывает на улучшение. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту детского возраста для лечения миастении гравис, транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов (CMS) или любой их комбинации приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале PedsQL через 2, 4, 5, 6, 7, 15 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 24 недели лечения или с течением времени после введения последней дозы. В некоторых вариантах осуществления изменение составляет около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1–20%, 5–20%, 5–25%, 10–30%, 15–35%, 20–40%, 40–60% или около или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

20 [0145] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных 25 уровней общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой M281. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их 30 комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных уровней общего холестерина после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис,

врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных уровней липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных уровней триглицеридов после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных уровней общего холестерина после лечения M281. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается значимо повышенных уровней липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после лечения M281. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после лечения M281. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в связи с миастенией гравис, транзиторной миастенией новорожденных, ювенильной миастенией гравис, врожденными миастеническими синдромами (CMS) или любой их комбинацией антителом к FcRn, не наблюдается клинически значимых повышенных уровней триглицеридов после лечения M281.

[0146] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления значимое повышение представляет собой клинически значимое повышение. В некоторых вариантах осуществления антитело к FcRn представляет собой M281. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни общего холестерина после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей антитело. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни общего холестерина после введения фармацевтической композиции, содержащей M281. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) после введения фармацевтической композиции, содержащей M281. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) после введения фармацевтической композиции, содержащей M281. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции пациенту значимо не увеличивает уровни триглицеридов после введения фармацевтической композиции, содержащей M281.

[0147] Используемое в настоящем документе выражение «значимо не увеличивает» при использовании в отношении уровней (оценок) общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетных уровней липопротеина низкой плотности

(ЛПНП) или триглицеридов означает, что любое увеличение составляет менее 30% по сравнению с уровнем (-ями) до введения антитела или композиций, предложенных в настоящем документе (на исходном уровне). Используемое в настоящем документе выражение «не наблюдается клинически значимых повышенных» при использовании в отношении уровней (оценок) общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетных уровней липопротеина низкой плотности (ЛПНП) или триглицеридов означает, что любое увеличение составляет менее 30% по сравнению с уровнем (-ями) до введения антитела или композиций, предложенных в настоящем документе (на исходном уровне). В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет менее 25%, 20%, 15%, 10% или 5%. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более от около 1 до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 1% до около 10%, от около 5% до около 15%, от около 5% до около 20%, от около 10% до около 20%, около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25% или около 30%.

15 [0148] При использовании в настоящем документе термин «изменение» в отношении исходного уровня относится к субъекту, у которого наблюдается улучшение по сравнению с состоянием этого субъекта, его оценками, симптомами и т. п. до получения лечения антителами к FcRn, предложенными в настоящем документе.

20 [0149] Термин «исходный уровень» относится к субъекту до получения лечения терапевтическими средствами, такими как антитела к FcRn, включая предложенные в настоящем документе.

[0150] Как предложено в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления улучшение симптомов или состояний описывают как происходящее через 24 недели после начала лечения. Несмотря на то что делается ссылка на определение того, поддаются ли эти улучшения измерению через 24 недели после начала лечения, в некоторых вариантах осуществления улучшения или изменения, описанные в настоящем документе, произойдут в течение 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 недель. В некоторых вариантах осуществления изменения или улучшения будут
30 сохраняться по меньшей мере 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 недели.

[0151] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в связи с миастенией гравис, представляет собой нуждающегося в этом субъекта.

[0152] Используемые в настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа допускают использование форм множественного числа, если контекстом явно не предусмотрено иное.

[0153] Используемый в настоящем документе термин «около» означает, что числовое значение является приблизительным и небольшие изменения не будут значимо влиять на практику описанных вариантов осуществления. Там, где используется числовое ограничение, за исключением случаев, когда иное определено контекстом, «около» означает, что числовое значение может варьироваться на $\pm 10\%$ и остается в пределах объема описанных вариантов осуществления.

[0154] Используемые в настоящем документе термины «содержащий» (и любые формы слова «содержащий», такие как «содержать», «содержит» и «содержал»), «имеющий» (и любые формы слова «имеющий», такие как «иметь» и «имеет»), «включающий в себя» (и любые формы выражения «включающий в себя», такие как «включает в себя» и «включать в себя») или «включающий» (и любые формы слова «включающий», такие как «включает» и «включать») открыты или не ограничены и не исключают дополнительных неперечисленных элементов или стадий способа. Описание любой композиции или способа, в котором указывается термин «содержащий», следует также понимать как также описание таких композиций как состоящих, состоящих из или состоящих по существу из описанных компонентов или элементов.

[0155] Используемые в настоящем документе термины «индивидуум», «субъект» или «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо, означают любое животное, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы, такие как люди. Используемый в настоящем документе термин «млекопитающее» означает грызуна (т. е. мышь, крысу или морскую свинку), обезьяну, кошку, собаку, корову, лошадь, свинью или человека. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта детского возраста.

[0156] Используемое в настоящем документе выражение «нуждающийся в этом» означает, что субъект был определен как имеющий потребность в определенном способе или лечении. В некоторых вариантах осуществления определение может выполняться любым способом установления диагноза. При любых способах и видах

5 лечения, описанных в настоящем документе, субъект может быть нуждающимся в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в среде или будет перемещаться в среду, в которой преобладает определенное заболевание, расстройство или состояние.

[0157] Используемое в настоящем документе выражение «целое число от X до Y»

10 означает любое целое число, которое включает в себя конечные значения. Например, выражение «целое число от 1 до 5» означает 1, 2, 3, 4 или 5.

[0158] Приведенные далее примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими примерами соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе. Другие приемлемые модификации и адаптации, известные

15 специалистам в данной области, находятся в пределах объема приведенных далее вариантов осуществления.

[0159] Другие варианты осуществления

[0160] Несмотря на то что настоящее описание опирается на определенные варианты его осуществления, следует понимать, что существует возможность

20 дальнейших модификаций, и настоящая заявка призвана охватить любые изменения, применения или адаптации, в целом следующие принципам и включающие в себя такие отклонения от настоящего описания, которые входят в известную или обычную практику в области, к которой относится описание, и могут быть применены к существенным признакам, приведенным выше в настоящем документе.

25 [0161] В некоторых вариантах осуществления варианты осуществления, представленные в настоящем документе, также включают в себя, без ограничений:

1. Способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста, включающий введение начальной нагрузочной дозы от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением

поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:

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

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

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

10 меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и причем детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденного миастенического синдрома или любой их комбинации.

2. Способ по варианту осуществления 1, причем детская миастения гравис

15 представляет собой транзиторную миастению новорожденных.

3. Способ по варианту осуществления 1, причем детская миастения гравис

представляет собой ювенильную миастению гравис.

4. Способ по варианту осуществления 1, причем детская миастения гравис

представляет собой врожденный миастенический синдром.

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

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

30 идентична последовательности SEQ ID NO: 9.

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

8. Способ по варианту осуществления 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.
- 5 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8, в котором введение является внутривенным или подкожным.
10. Способ по любому из вариантов осуществления 1–9, в котором введение предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% (масс./об.) до около 0,005% (масс./об.) полисорбата 80.
- 10 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1–10, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг.
- 15 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.
13. Способ по любому из вариантов осуществления 1–12, в котором поддерживающую дозу вводят:
- 20 через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения начальной нагрузочной дозы; и
- через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения предшествующей поддерживающей дозы.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13, в котором: начальную нагрузочную дозу вводят пациенту детского возраста в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут; и
- 25 поддерживающую дозу вводят пациенту детского возраста в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.
15. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором IgG в сыворотке представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 или любую их комбинацию, и
- 30 при этом снижение составляет по меньшей мере 20% относительно исходного уровня или по меньшей мере 30% относительно исходного уровня.
16. Способ по любому из вариантов осуществления 1–15, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не

более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1–16, в котором введение снижает уровень аутоантител в сыворотке, причем:

5 аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, родственному рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к рианодиновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину; и
10 снижение составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.

18. Способ по варианту осуществления 17, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90%,
15 по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 17 или 18, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к MuSK по меньшей мере на 95%, по
20 меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, в котором у пациента достигается изменение относительно исходного уровня оценки по MG-ADL, оценки по
25 QMG, оценки по Neuro-QoL-Fatigue, оценки по EQ-5D-5Y, оценки по PGI-C, оценки по PGI-S, оценки по PedsQL или любой их комбинации.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором введение антитела к FcRn пациенту детского возраста значимо не увеличивает уровни общего
30 холестерина, ЛПВП, расчетные уровни ЛПНП и триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения антитела к FcRn.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к FcRn для введения пациенту детского возраста, страдающему детской миастенией гравис, причем:
антитело к FcRn вводят пациенту детского возраста внутривенно или подкожно в начальной нагрузочной дозе от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг с последующим

введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn;
и

антитело к FcRn содержит:

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

5 с SEQ ID NO: 8; и

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

при этом детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении

новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических

10 синдромов или любой их комбинации.

23. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, причем начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг, и при этом поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.

24. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, причем детская
15 миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных.

25. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, причем детская миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис.

26. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, причем детская миастения гравис представляет собой врожденный миастенический синдром.

20 Приведенные далее примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими примерами способов и композиций, описанных в настоящем документе. Другие приемлемые модификации и адаптации, известные специалистам в данной области, находятся в пределах объема приведенных далее вариантов осуществления.

25 [0162] **Примеры**

[0163] **Пример 1. Дизайн исследования.** Открытое многоцентровое исследование II/III фазы для оценки фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД), безопасности, переносимости, эффективности исследуемого лекарственного средства и активности внутривенного нипокалимаба у субъектов детского возраста (от 2 лет до менее 18 лет) с
30 gMG, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию.

[0164] Скрининговый период продолжительностью до 28 дней обеспечивает достаточное количество времени для выполнения скрининговых оценок и определения пригодности для участия в исследовании.

5 [0165] Предлагается набрать в сумме 12 субъектов, по 6 в каждой из двух возрастных когорт: когорта 1 — от ≥ 12 лет до < 18 лет; и когорта 2 — от ≥ 2 лет до < 12 лет.

10 [0166] Фаза активного лечения включает в себя когорты 1 и 2, принадлежность к которым может быть демаскирована и открыта для всех субъектов детского возраста мужского и женского пола, которые соответствуют специфическим критериям включения и исключения. Исследуемая популяция будет содержать мальчиков и девочек, которым поставлен диагноз gMG с генерализованной мышечной слабостью, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию и удовлетворяют клиническим критериям gMG, определенным в 15 клинической классификации Американского фонда миастении гравис (MGFA) для класса II a/b, III a/b или IV a/b, на момент скрининга. Дополнительно у участников должен быть положительный результат серологического теста на связанные с gMG патогенные аутоантитела (антитела к AChR и/или антитела к MuSK).

20 [0167] Пациенты детского возраста будут исключены из исследования в следующих случаях: 1) при наличии в анамнезе тяжелого и/или неконтролируемого печеночного, желудочно-кишечного, почечного, легочного, сердечно-сосудистого, психического, неврологического или скелетно-мышечного расстройства либо любого другого медицинского расстройства, включая отклонения от нормы результатов лабораторных анализов, которое, по мнению исследователя, может помешать участнику принять участие в исследовании в полном объеме или может подвергнуть 25 риску безопасности участника или действительность результатов исследования. 2) При наличии любого подтвержденного или подозреваемого клинического синдрома иммунодефицита, не связанного с лечением gMG у него/нее, либо при наличии в семейном анамнезе врожденного или наследственного иммунодефицита, кроме случаев, когда у участника подтверждено его отсутствие. 3) При наличии заболевания 30 класса I по классификации MGFA, или при наличии криза MG (класс V по MGFA) во время скрининга, криза MG в анамнезе в период 1 месяца перед скринингом, или постоянной слабости (и/или «выгорания» MG) 4) В случае зависимости от питания

через желудочный зонд или искусственной вентиляции легких. 5) При активном прохождении лучевой или химиотерапии в связи с не подвергавшейся резекции тимомы / злокачественной тимомы. Участникам со стабильной доброкачественной тимомой (например, стадии I или IIa), лечение которой не проводилось в течение последних 3 лет, может быть разрешено участие в исследовании после обсуждения с медицинским наблюдателем спонсора. 6) При проведении тимэктомии в период 12 месяцев до скрининга или при запланированной тимэктомии во время фазы активного лечения этого исследования. 7) При наличии в настоящее время или в анамнезе любого неврологического расстройства, отличного от МГ, которое может отрицательно повлиять на точность оценок в рамках исследования, включая, без ограничений, любое хроническое нейродегенеративное заболевание, измененный уровень сознания, деменцию, аномальное психическое состояние, обширный врожденный неврологический дефект, миастенический синдром Ламберта — Итона, индуцированную лекарственными средствами МГ или наследственные формы миастенического синдрома. 8) При наличии злокачественной опухоли в настоящее время или при наличии злокачественной опухоли в анамнезе в период 3 лет перед скринингом (за исключением локализованной базальноклеточной карциномы и/или плоскоклеточной карциномы — рака кожи, который был надлежащим образом пролечен без признаков рецидива в пределах по меньшей мере 3 месяцев [определяемых как по меньшей мере 12 недель] до первого введения исследуемого препарата, или карциномы шейки матки *in situ*, которая была пролечена без признаков рецидива в пределах по меньшей мере 3 месяцев до первого введения исследуемого препарата). 9) При наличии известных аллергий, гиперчувствительности или непереносимости нипокалимаба или его эксципиентов (см. брошюру исследователя (БИ)). 10) При наличии ранее тяжелой реакции гиперчувствительности немедленного типа, такой как анафилаксия, на терапевтические белки (например, моноклональные антитела). 11) При перенесенном инфаркте миокарда, нестабильном ишемическом заболевании сердца или инсульте в период 12 недель перед скринингом. 12) При следующей предшествующей/сопутствующей терапии: в настоящее время применяют терапевтические средства, родственные IgG Fc, или терапевтические агенты, конъюгированные с Fc, включая заместительную терапию факторами или ферментами. При применении ритуксимаба в период 6 месяцев перед первым введением исследуемого препарата. При получении живой вакцины в период 3 месяцев перед скринингом или при наличии известной потребности в получении живой вакцины в

течение исследования или в период по меньшей мере 3 месяцев после последнего введения исследуемого препарата. При проведении плазмафереза, иммуноабсорбционной терапии или применении IVIg в период 4 недель перед исходным уровнем. При наличии другого медицинского состояния, которое требует перорального или парентерального применения кортикостероидов, кроме случаев, когда доза была стабильна в течение по меньшей мере 4 недель перед исходным уровнем и ожидается, что она будет оставаться стабильной в течение исследования. Ингаляционное, внутрисуставное, местное или глазное применение кортикостероидов не приводит к исключению из исследования. При наличии другого медицинского состояния, которое требует применения иммуносупрессивного агента, кроме случаев, когда это лекарственное средство уже применялось в течение по меньшей мере 6 месяцев, доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев перед исходным уровнем и ожидается, что лекарственное средство и доза останутся стабильными в течение исследования. При применении ранее нипокалимаба. 13) При инфекциях или предрасположенности к инфекциям: при наличии тяжелой инфекции, включая оппортунистические инфекции (например, пневмония, инфекция желчных протоков, дивертикулит, инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистоз, аспергиллез и т. д.), требующей парентерального введения противоинфекционных агентов и/или госпитализации и/или оцениваемой исследователем как серьезная / клинически значимая, в период 8 недель перед скринингом. Участник может пройти повторный скрининг по истечении 8-недельного периода, указанного в критерии исключения. При наличии хронической инфекции (например, бронхоэктаз, хронический остеомиелит, хронический пиелонефрит) или при потребности в длительном лечении противоинфекционными агентами (например, антибиотиками, противовирусными средствами). При наличии положительного результата теста на инфекцию вируса гепатита В (ВГВ). В случае серопозитивности на антитела к вирусу гепатита С (ВГС), кроме случаев соответствия 1 из следующих условий: при наличии в анамнезе успешно проведенного лечения, определяемого как получение отрицательного результата теста на РНК ВГС по меньшей мере через 24 недели после завершения противовирусного лечения, и при наличии отрицательного результата теста на РНК ВГС при скрининге ИЛИ при сохранении серопозитивности, при наличии отрицательного результата теста на РНК ВГС по меньшей мере за 24 недели перед скринингом и отрицательного результата теста на РНК ВГС при скрининге. При наличии в анамнезе положительного результата теста на антитела к

вирусу иммунодефіцита людини (ВІС) 1 або ВІС-2 або позитивного результату тесту на ВІС при скринінгу.

[0168] Дослідження буде складатися з скринінгового періоду тривалістю до 4 тижнів, 24-тижневої фази активної терапії та довготривалої розширеної (LTE) фази.

[0169] В когорту 1 набирають підлітків (в віці від 12 до < 18 років) для оцінки ФК, ФД, безпеки та активності досліджуваного лікарського засобу. Через дванадцять тижнів після того, як в когорту 1 будуть набрані всі учасники, проводять проміжний аналіз для оцінки ФК, ФД та даних по безпеці, і якщо результати аналізу виявляться прийнятними, ініціюють дослідження в когорте 2 (учасники в віці від 2 до < 12 років). Після включення в дослідження підлітків може проводитися набір в дослідження суб'єктів більш молодшого віку в віці від 2 до < 12 років. Всім суб'єктам вводять досліджуване лікарське засіб шляхом в/в інфузії впродовж 15–30 хвилин кожні два тижні. Учасники в когорте 1 дослідження отримують одноразову навантажувальну дозу 30 мг/кг з наступним введенням дози 15 мг/кг кожні 2 тижні (1 р/2 нед.). Дозування для когорти 2 моделюють на основі всіх доступних на момент проведення проміжного аналізу даних по ФК та ФД (включаючи дані дорослих з досліджень від фази 1 до фази 3 та дані підлітків з когорти 1 цього дослідження). В загальній сумі вивчають по меншій мірі 12 суб'єктів, по меншій мірі 6 в кожній з двох вікових когорт (підлітки та діти молодшого віку).

[0170] Продовжителістю дослідження є 24 тижні з можливістю перейти в довготривалу розширену фазу (LTE) після завершення дослідження; суб'єкти, які досрочно припинили участь або не переходять в LTE після завершення дослідження, проходять оцінку безпеки через 8 тижнів після завершення участі в дослідженні. Очікується, що LTE буде тривати приблизно 104 тижні (~ 2 років). Всі учасники когорти 1 в фазі LTE дослідження мають можливість отримувати інфузію ніпокалімаба 1 р/2 нед. (15 мг/кг) або 1 р/4 нед. (30 мг/кг) або змінити фонові супутні лікарські засоби за рішенням дослідника. Варіанти зміни дози та схеми лікування учасника з когорти 2 в час фазі LTE моделюються та базуються на всіх доступних на момент проведення проміжного аналізу даних по ФК та

ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы 1 до фазы 3 и данные подростков из когорты 1 этого исследования). Использовать другой режим дозирования не следует. Участники, которые досрочно прекратили участие или не переходят в LTE после завершения исследования, выполняют визит последующего наблюдения для оценки безопасности через 8 недель после последней инфузии исследуемого вмешательства.

[0171] Для оценки ФК и ФД исследуемого лекарственного средства у участников детского возраста с gMG берут образцы крови во время выбранных визитов данного исследования. Образцы сыворотки для оценки иммуногенности берут во время выбранных визитов данного исследования. Образцы биомаркеров берут для оценки механизма действия исследуемого лекарственного средства или для возможного выявления популяционных подгрупп, которые по-разному реагируют на вмешательство.

[0172] Ожидается, что продолжительность фазы активного лечения (24 недели) будет достаточной для оценки активности и безопасности, на основании механизма действия нипокалимаба и результатов исследования фазы 2 у взрослых, демонстрирующих эффективность по MG-ADL уже на неделе 2, сохраняющуюся вплоть до дня 57 (основной временной точки проведения оценки в исследовании фазы 2 у взрослых). Сохранение действия нипокалимаба, а также долговременную безопасность нипокалимаба дополнительно оценивают в рамках фазы LTE.

[0173] Первичные исследуемые показатели/исходы исследования: влияние нипокалимаба на общий IgG в сыворотке у участников детского возраста от 2 до < 18 лет с gMG, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию. Безопасность и переносимость лечения нипокалимабом у участников детского возраста от 2 до < 18 лет с gMG, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию. Фармакокинетика нипокалимаба у участников детского возраста от 2 до < 18 лет с gMG, которые имеют недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию. Данные по всем первичным конечным показателям, связанным с ФК и IgG, будут резюмированы описательно в динамике для пригодной для оценки выборки и для каждой возрастной когорты (от 2 до < 12 или от 12 до < 18 лет).

[0174] Вторичные конечные показатели включают в себя: активность нипокалимаба при gMG, измеряемую по изменению относительно исходного уровня оценки эффективности повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL). Активность нипокалимаба при gMG, измеряемую по изменению относительно исходного уровня оценки эффективности по количественной шкале миастении гравис (QMG). Влияние на качество жизни, измеряемое по Европейскому опроснику для оценки качества жизни детей, состоящему из 5 направлений (EQ-5D-Y). Влияние на усталость, измеряемое с помощью оценки усталости у детей по шкале качества жизни при неврологических заболеваниях (Neuro-QoL). Данные по всем вторичным конечным показателям будут резюмированы описательно в динамике для пригодной для оценки выборки и для каждой возрастной когорты (от 2 до < 12 или от 12 до < 18 лет).

[0175] Поискные конечные показатели включают в себя: связь между дозой нипокалимаба, ФК нипокалимаба, общим IgG в сыворотке, оценкой по MG-ADL и оценкой по QMG согласно оценке по ФК-ФД модели. Влияние лечения нипокалимабом на уровни аутоантител (антител к AChR и антител к MuSK). Влияние на связанное со здоровьем качество жизни, измеряемое по педиатрической шкале ресурсов качества жизни (PedsQL). Данные по всем поисковым конечным показателям будут резюмированы описательно в динамике и для каждой возрастной когорты (от 2 до < 12 или от 12 до < 18 лет).

[0176] Оценки безопасности включают в себя сбор сведений об НЯ и СНЯ, применение сопутствующих лекарственных средств, клинические лабораторные исследования (включая биохимический и общий анализ крови, липидограмму, анализ мочи и оценку уровня общего IgG в сыворотке и титров антител после вакцинации против дифтерии/столбняка), ЭКГ, показатели жизненно-важных функций организма, физикальные обследования и определение стадии по Таннеру. Анализ мочи на беременность выполняют только у девочек с репродуктивным потенциалом. Дополнительно оценивают появление суицидальной направленности мышления с использованием Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C-SSRS). Тяжелые или серьезные инфекции, явления гипоальбуминемии (< 20 г/л) и оппортунистические инфекции считаются нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ).

[0177] **Пример 2. Нипокалимаб является безопасным и хорошо переносимым у пациентов с gMG.** Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с использованием одного или более из: физикального обследования, C-SSRS, показателей жизненно-важных функций организма, ЭКГ в 12 отведениях, анализа мочи. Дополнительно берут образцы крови и сыворотки для поискового анализа биомаркеров, анализа на типы Ig и клинических лабораторных оценок. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением физикального обследования, C-SSRS, показателей жизненно-важных функций организма, ЭКГ в 12 отведениях, анализа мочи, анализов крови и сыворотки перед лечением нипокалимабом для получения исходных показателей. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают на предмет изменений показателей жизненно-важных функций организма, клинических лабораторных показателей и оценки по C-SSRS.

[0178] **Пример 3. Моделирование внутривенного дозирования.** Моделируют различные режимы дозирования M281 на основании клинических данных от пациентов подросткового возраста. Моделируют влияние различных режимов дозирования на показатель повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL). Среди смоделированных доз присутствуют: около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг. На основании этого моделирования выводят режим дозирования для пациентов более младшего возраста.

[0179] **Пример 4. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL.** Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкалы повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL). Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением MG-ADL перед лечением нипокалимабом для получения оценки по MG-ADL. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего

исследования в день 1, на неделе 1, неделе 2, неделе 3, неделе 4, неделе 6, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 18, неделе 20, неделе 22, неделе 23 и неделе 24 субъекта оценивают на предмет изменений оценки по MG-ADL. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с использованием шкалы MG-ADL и определяют, достигнуто ли изменение относительно исходного уровня оценки по шкале MG-ADL.

[0180] Пример 5. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам QMG и MG-QoL15r. Субъект перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкал QMG и MG-QoL15r. Субъекта с миастенией гравис или субъекта с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением QMG и MG-QoL15r перед лечением нипокалимабом для получения оценок по QMG и MG-QoL15r. Субъекту вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1, на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20, неделе 22 и неделе 24 субъекта оценивают на предмет изменений оценок по QMG и MG-QoL15r. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта оценивают с применением шкал QMG и MG-QoL15r и определяют, достигнуто ли изменение относительно исходного уровня оценок по шкалам QMG и MG-QoL15r.

[0181] Пример 6. Лечение миастении гравис антителом к FcRn приводит к изменению относительно исходного уровня оценок по шкалам Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL. Субъект детского возраста перед лечением нипокалимабом проходит оценку с применением шкал Neuro-QoL-Pediatric Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5Y (только в более старшей когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL. Субъекта детского возраста с миастенией гравис или субъект с gMG, который имеет недостаточный клинический ответ на текущую стабильную стандартную терапию, оценивают с применением шкал Neuro-QoL-Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5Y (только в более старшей когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL перед лечением нипокалимабом для получения оценок по шкалам Neuro-QoL-Pediatric Fatigue (только в более старшей когорте), EQ-5D-5Y (только в более старшей

когорте), MGFA, PGI-C (только в более старшей когорте), PGI-S (только в более старшей когорте) и PedsQL. Субъекту детского возраста вводят нипокалимаб в однократной дозе или в нагрузочной дозе и поддерживающей дозе каждые 2 недели в течение 24 недель. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1 (за исключением PGI-C), на неделе 2, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 16, неделе 20, неделе 22 и неделе 24 субъекта детского возраста оценивают на предмет изменений оценок по Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, PGI-C, PGI-S и PedsQL. Через 24 недели и на протяжении всего исследования в день 1 и на неделе 12 субъекта детского возраста оценивают на предмет изменений оценки по MGFA. Через 24 недели и на протяжении всего исследования субъекта детского возраста оценивают с применением шкал Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL и определяют, достигнуто ли изменение относительно исходного уровня оценок по шкалам Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S и PedsQL.

15 **[0182] Пример 7. Лечение детской миастении гравис нипокалимабом не приводит к повышению холестерина до клинически значимых уровней.** В последнее время сообщалось о повышении уровней общего холестерина и липопротеина низкой плотности (ЛПНП) при применении другого экспериментального антитела к FcRn, отличного от нипокалимаба, принадлежащего к тому же фармакологическому классу антагонистов FcRn. Эти результаты послужили причиной рассмотрения данных по липидам в завершенных и продолжающихся исследованиях нипокалимаба, проводимых спонсором. В исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев и II фазы с участием больных с генерализованной миастенией гравис наблюдалось бессимптомное дозозависимое обратимое повышение средних уровней общего холестерина не натошак до 25% относительно исходного уровня. При самой высокой дозе 60 мг/кг каждые 2 недели (1 р/2 нед) среднее процентное изменение уровня общего холестерина увеличивалось до стабильного максимума от 21% до 23% выше исходного уровня в течение 1 месяца после начала введения препарата и уменьшилось примерно до исходного уровня через 1–2 месяца после последней дозы. С 25 учетом этих результатов были проведены следующие оценки: 1) оценка липидов (общего холестерина, ЛПВП, расчетного ЛПНП и триглицеридов) в условиях натошак и не натошак во множестве временных точек в период лечения и период без лечения, 2) критерий исключения для пациентов с недавно перенесенным значимым сердечно-

сосудистым явлением, 3) рекомендация по контролю отклонений уровня липидов от нормы в соответствии с местными руководствами органов здравоохранения.

[0183] **Пример 8. Обоснование дозы для детей.** Предлагаемые уровень дозы и режим дозирования для когорты 1 данного исследования II/III фазы у участников подросткового возраста с gMG (т. е. нагрузочная доза 30 мг/кг в/в в день 1 с последующим введением поддерживающих доз 15 мг/кг в/в 1 p/2 нед., начиная с недели 2) были основаны на уровне дозы и режиме дозирования, выбранных для исследования III фазы у взрослых участников с gMG. Уровень дозы и режим дозирования для исследования фазы III у взрослых с gMG были основаны на наблюдаемых данных из исследования фазы II у взрослых участников с gMG и результатах обширных анализов с моделированием и симуляционных экспериментов для изучения связи дозозависимого ответа с IgG и MG-ADL с использованием данных из исследований фазы I и фазы II у взрослых. Дозирование для когорты 2 настоящего исследования (и как предложено в примере 1) моделируют на основании всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от I фазы до III фазы и данные подростков из когорты 1 настоящего исследования). В исследовании фазы II у взрослых с gMG быстрое дозозависимое снижение уровня IgG наблюдали через одну неделю после начальной дозы во всех группах доз, при этом максимальное снижение уровня IgG было достигнуто на неделе 2 в группах с однократной дозой 60 мг/кг и с дозой 60 мг/кг 1 p/2 нед. Также наблюдались дозозависимые улучшения оценок по MG-ADL, свидетельствующие о корреляции между снижением уровня IgG и улучшением оценки по MG-ADL. Важно отметить, что нипокалимаб по существу хорошо переносился во всех группах доз. Анализы с моделированием популяционной ФК/ФД/эффективности проводили с использованием данных, полученных из исследований нипокалимаба фазы I и фазы II у взрослых, для оценки связи между ФК, снижением уровня IgG и MG-ADL в дополнение к другим конечным показателям эффективности и безопасности (включая уровни сывороточного альбумина и холестерина). Результаты показали, что интервал дозирования 1 p/2 нед. обеспечит более продолжительное снижение уровня IgG и уменьшение оценки по MG-ADL при всех симулированных уровнях дозы по сравнению с интервалом дозирования 1 p/4 нед. Хотя моделирование и симуляционные эксперименты указывают на численные различия в снижении уровня IgG и уменьшении оценки по MG-ADL между режимами дозирования 15 и 30 мг/кг 1 p/2 нед.

(спрогнозированное моделью среднее снижение уровня IgG составляет 73,8% по сравнению с 79,4% соответственно), дополнительное снижение уровня IgG на 5,6% при 30 мг/кг 1 p/2 нед. приводит к минимальному дополнительному улучшению оценки по MG-ADL при минимальной остаточной концентрации в равновесном состоянии по сравнению с улучшением, ожидаемым при 15 мг/кг 1 p/2 нед. (ФИГ. 1). Таким образом, режим дозирования 15 мг/кг 1 p/2 нед. выбран в качестве единственного режима с поддерживающей дозой для изучения в исследовании фазы III у взрослых с gMG, поскольку это редкое заболевание с высокой неудовлетворенной потребностью. Более низкие дозы, вероятно, приводят к субоптимальной эффективности, в то время как более высокие дозы могут не приводить к значительному отличию в эффективности, как спрогнозировано для gMG. Предполагаемое воздействие при нагрузочной дозе 30 мг/кг в/в в день 1 с последующим введением поддерживающих доз 15 мг/кг в/в 1 p/2 нед. значительно ниже ФК воздействия, наблюдавшегося при режиме дозирования 60 мг/кг 1 p/2 нед. в исследовании фазы II у взрослых с gMG, которая по существу хорошо переносилась согласно доступным в настоящее время данным по безопасности. Ожидается, что режим дозирования, запланированный для исследования фазы III у взрослых с gMG, будет обеспечивать среднее снижение уровня альбумина на < 20% и среднее повышение уровня общего холестерина на < 20% в равновесном состоянии. Ожидается, что величины снижения уровня альбумина и повышения уровня общего холестерина не будут клинически значимыми и будут меньше, чем наблюдавшиеся в предыдущих исследованиях у взрослых при режимах дозирования 30 мг/кг в/в еженедельно или 60 мг/кг в/в 1 p/2 нед. Таким образом, ожидается, что доза, предложенная для исследования фазы III у взрослых с gMG, будет безопасной и хорошо переносимой. Чтобы предложить режим дозирования для участников подросткового возраста с gMG, была разработана популяционная модель ФК / занятости рецепторов (RO) / IgG с использованием данных от взрослых, причем модель была адаптирована для выбора дозы у участников детского возраста с gMG. На основании данных из литературы в адаптированной модели были учтены 1) более низкие клиренс (CL) и объем распределения (V) у пациентов детского возраста: CL и V были масштабированы по массе тела с учетом аллометрии; и 2) зависимость от возраста и/или массы тела уровней FcRn и IgG на исходном уровне у пациентов детского возраста: уровни FcRn и IgG были масштабированы по возрасту и/или массе тела (Hardiansyah 2018). Результаты симуляционных экспериментов на основе модели продемонстрировали сопоставимые профили ФК и IgG у подростков и взрослых

пациентов с gMG при лечении с предложенной дозой и режимом дозирования (ФИГ. 2). Поэтому дозу и режим дозирования, выбранные для исследования фазы III у взрослых с gMG, также применяют для когорты 1 этого исследования у пациентов подросткового возраста от 12 до < 18 лет и корректировка дозы не требуется. Промежуточный анализ для оценки ФК, ФД и данных по безопасности проводят после того, как участники подросткового возраста в когорте 1 завершат первые 12 недель лечения нипокалимабом. Режим дозирования для детей (от 2 до < 12 лет) в когорте 2 выбран на основе ФК-ФД моделирования и симуляционных экспериментов с использованием всех доступных ко времени проведения промежуточного анализа данных по ФК и ФД (включая данные взрослых из исследований от фазы I до фазы III и данные подростков из когорты 1 этого исследования). В промежуточном ФК-ФД моделировании и симуляционных экспериментах CL и V масштабируют по массе тела или площади поверхности тела (ППТ), а FcRn и IgG будут масштабировать по возрасту, массе тела или ППТ. В зависимости от результатов промежуточного анализа может потребоваться корректировка дозы для детей в когорте 2.

[0184] Варианты осуществления и примеры, представленные в настоящем документе, демонстрируют, что антитело к FcRn, такое как, без ограничений, нипокалимаб, является эффективным для лечения миастении гравис согласно результатам измерения по одному или более индексам и исходам, представленным в настоящем документе.

[0185] Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой в настоящем документе, в полном объеме включены в настоящий документ путем ссылки. Несмотря на описание различных вариантов осуществления со ссылкой на определенные аспекты, очевидно, что специалисты в данной области могут найти другие аспекты и модификации этих вариантов осуществления без отступления от сущности и объема вариантов осуществления. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие аспекты и эквивалентные модификации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения детской миастении гравис у нуждающегося в этом пациента детского возраста, включающий введение начальной нагрузочной дозы от около 5 30 мг/кг до около 60 мг/кг антитела к FcRn с последующим введением поддерживающей дозы от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг антитела к FcRn, причем антитело к FcRn содержит:
- тяжелую цепь, содержащую HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7 и HCDR3 с SEQ ID NO: 8; и
- 10 легкую цепь, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 3, LCDR2 с SEQ ID NO: 4 и LCDR3 с SEQ ID NO: 5;
- при этом введение снижает уровень IgG в сыворотке у пациента на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня IgG в сыворотке, и
- 15 при этом детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденного миастенического синдрома или любой их комбинации.
- 20 2. Способ по п. 1, причем детская миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных.
3. Способ по п. 1, причем детская миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис.
- 25 4. Способ по п. 1, причем детская миастения гравис представляет собой врожденный миастенический синдром.
5. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную
- 30 последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 1.

6. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 9.
7. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.
8. Способ по п. 1, в котором тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, а легкая цепь содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.
9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором введение является внутривенным или подкожным.
10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором введение включает введение фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл антитела к FcRn, от около 20 мМ до около 30 мМ фосфата натрия, от около 20 мМ до около 30 мМ хлорида натрия, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл трегалозы и от около 0,1% (масс./об.) до около 0,005% (масс./об.) полисорбата 80.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг.
12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.
13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором поддерживающую дозу вводят: через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или ежемесячно после введения начальной нагрузочной дозы; и

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

14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором:
- 5 начальную нагрузочную дозу вводят пациенту детского возраста в виде инфузии в течение от около 30 минут до около 90 минут; и поддерживающую дозу вводят пациенту детского возраста в виде инфузии в течение от около 15 до около 60 минут.
- 10 15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором IgG в сыворотке представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 или любую их комбинацию, и при этом снижение составляет по меньшей мере 20% относительно исходного уровня или по меньшей мере 30% относительно исходного уровня.
- 15 16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень сывороточного альбумина не более чем на 18%, не более чем на 16%, не более чем на 14%, не более чем на 12%, не более чем на 10%, не более чем на 8%, не более чем на 6%, не более чем на 4% или не более чем на 2% относительно исходного уровня сывороточного альбумина.
- 20 17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором введение снижает уровень аутоантител в сыворотке, причем:
- аутоантитела выбраны из группы, состоящей из: антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), антител к специфичной для мышц киназе (MuSK), антител к белку 4, родственному рецептору липопroteинов низкой плотности (LRP4), антител к агрину, антител к титину, антител к Kv1.4, антител к риадиноновым рецепторам, антител к коллагену Q и антител к кортактину; и
- 25 снижение составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 25% относительно исходного уровня аутоантител в сыворотке.
- 30 18. Способ по п. 17, в котором введение антитела к FcRn снижает уровень антител к AChR на по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 85%, по

меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к AChR.

19. Способ по любому из п. 17 или 18, в котором введение антитела к FcRn снижает
5 уровень антител к MuSK на по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 25% относительно исходного уровня антител к MuSK.

20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором у пациента достигается изменение
10 относительно исходного уровня показателя повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL), показателя количественной шкалы миастении гравис (QMG), оценки по шкале качества жизни при неврологических заболеваниях (Neuro-QoL-Fatigue), оценки по EQ-5D-5Y, оценки глобального восприятия изменений пациентом (PGI-C), оценки глобального восприятия степени тяжести заболевания пациентом (PGI-S),
15 оценки по педиатрической шкале ресурсов качества жизни (PedsQL) или любой их комбинации.

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором введение антитела к FcRn пациенту
20 детского возраста значимо не увеличивает уровни общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), расчетные уровни липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов у субъекта по сравнению с уровнями до введения антитела к FcRn.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к FcRn для введения
25 пациенту детского возраста, страдающему детской миастенией гравис, причем:

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

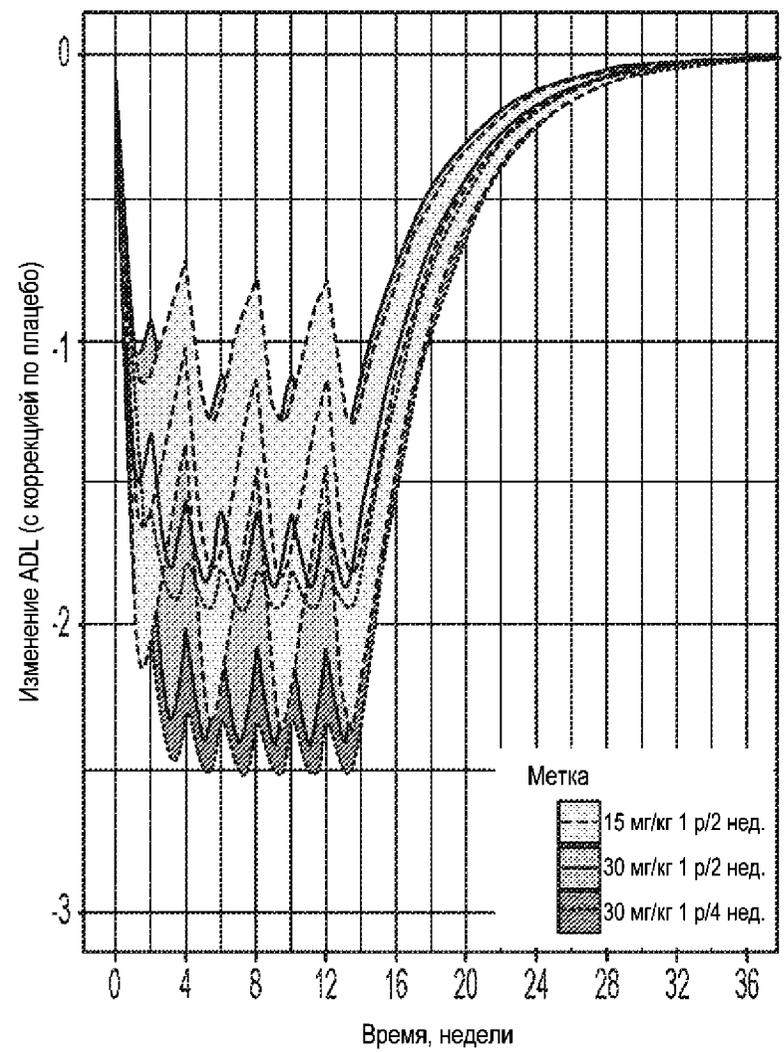
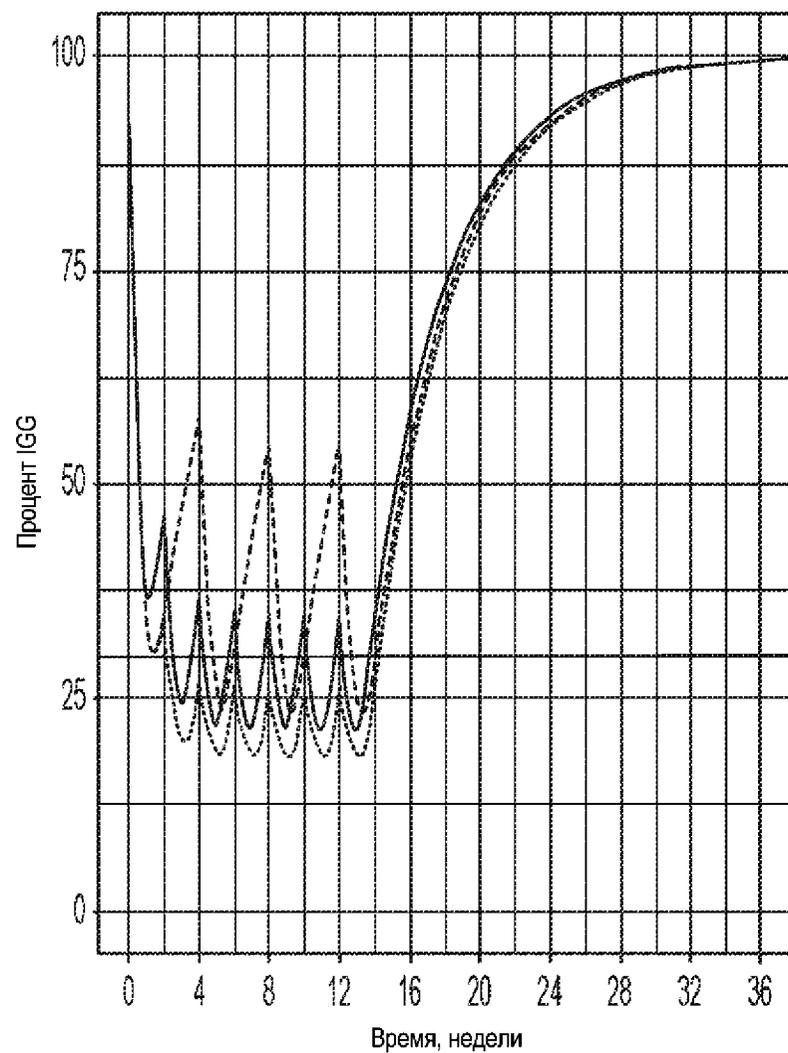
30 антитело к FcRn содержит:

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

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

при этом детская миастения гравис выбрана из транзиторной миастении новорожденных, ювенильной миастении гравис, врожденных миастенических синдромов или любой их комбинации.

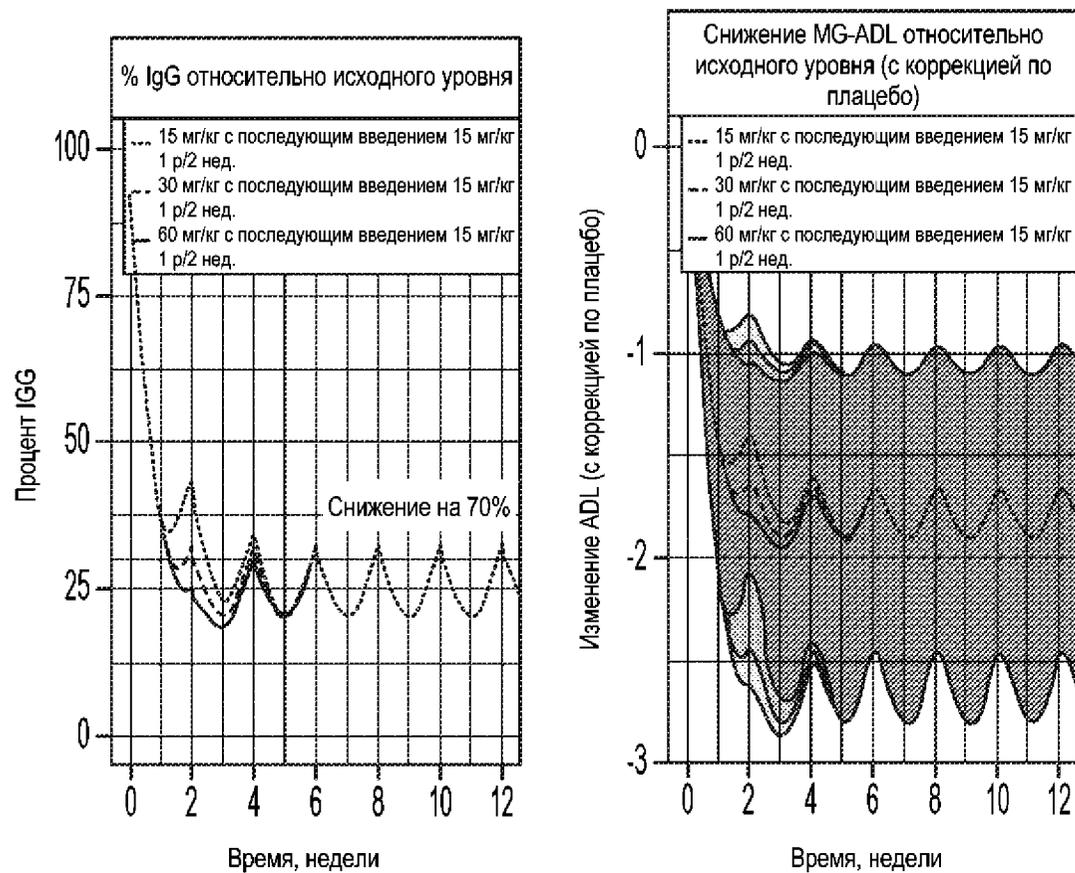
- 5 23. Фармацевтическая композиция по п. 22, причем начальная нагрузочная доза составляет около 60 мг/кг или около 30 мг/кг, и при этом поддерживающая доза составляет около 15 мг/кг или около 30 мг/кг.
24. Фармацевтическая композиция по п. 22, причем детская миастения гравис представляет собой транзиторную миастению новорожденных.
- 10 25. Фармацевтическая композиция по п. 22, причем детская миастения гравис представляет собой ювенильную миастению гравис.
- 15 26. Фармацевтическая композиция по п. 22, причем детская миастения гравис представляет собой врожденный миастенический синдром.



ФИГ. 1

Симулированные профили

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



ФИГ. 2