

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046454**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.15

(51) Int. Cl. **C07K 16/00** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
202091410

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ FcRn ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ ГРАВИС**

(31) **62/596,562**

(32) **2017.12.08**

(33) **US**

(43) **2021.01.13**

(86) **PCT/EP2018/084034**

(87) **WO 2019/110823 2019.06.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРДЖЕНКС БВБА (BE)

(72) Изобретатель:
**Де Хард Йоханнес, Драйер Торстен,
Ульрихс Петер, Гуллиетта Антонио,
Лепин Николая (BE)**

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

(56) **WO-A1-2016142782
WO-A1-2016180765
WO-A1-2017012959**

LIU LIMING ET AL.: "Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade", THE JOURNAL OF IMMUNO, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 178, no. 8 15 April 2007 (2007-04-15), pages 5390-5398, XP009124948, ISSN: 0022-1767, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.jimmunol.org/>, abstract

D. A. PATEL ET AL.: "Neonatal Fc Receptor Blockade by Fc Engineering Ameliorates

Arthritis in a Murine Model", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 187, no. 2, 15 July 2011 (2011-07-15), pages 1015-1022, XP55292443, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1003780, abstract, page 1019, right-hand column, paragraph 2

SOCKOLOSKY JONATHAN T. ET AL.:

"The neonatal Fc receptor, FcRn, as a target for drug delivery and therapy", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 91, 19 February 2015 (2015-02-19), pages 109-124, XP029265307, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2015.02.005, figure 4, page 114, left-hand column, paragraph 3 - page 115, left-hand column, paragraph 2

ALIPOUR-FAZ ATHENA ET AL.: "A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients", ACTA NEUROLOGICA BELGICA, ACTA MEDICA BELGICA, BE, vol. 117, no. 1, 16 August 2016 (2016-08-16), pages 245-249, XP036169351, ISSN: 0300-9009, DOI: 10.1007/S13760-016-0689-Z [retrieved on 2016-08-16], abstract

WO-A1-2018083122

PETER ULRICHTS ET AL.: "Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 10, 24 July 2018 (2018-07-24), pages 4372-4386, XP55552033, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI97911, the whole document

(57) В изобретении представлены новые способы лечения генерализованной миастении гравис у субъекта. Эти способы обычно включают введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области.

B1**046454****046454 B1**

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой № 62/596562, озаглавленной "Use of FcRn Antagonists for Treatment of Generalized Myasthenia Gravis", поданной 8 декабря 2017 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Миастения гравис (MG) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся в большинстве случаев ответом Т-клеток и антител на белки нервно-мышечных соединений (NMJ), такие как никотиновый ацетилхолиновый рецептор скелетных мышц (AChR) или, менее часто, мышечно-специфическую тирозинкиназу (MuSK), участвующую в агрегации AChR. Заболевание поражает мужчин и женщин в одинаковом соотношении, хотя у женщин частота достигает пика на 3-м десятке жизни по сравнению с мужчинами, у которых пиковый возраст наступления составляет 6-й или 7-й десяток. Смертность от MG составляет приблизительно 4%, главным образом, вследствие дыхательной недостаточности. В США поражено приблизительно 60000 (14-20 на 100000) человек.

Антитела, особенно IgG, играют доминирующую роль в патогенезе и лечении MG. Высокоаффинные антитела против AChR связываются с концевой пластинкой мышцы, что приводит к дисфункции или потере AChR за счет активации комплемента, перекрестному связыванию рецепторов AChR или прямой блокаде сайтов связывания ацетилхолина, что приводит к нарушению передачи сигнала и в результате к мышечной слабости. Мышечная слабость меняется с активностью, а периоды покоя обеспечивают только временное облегчение. Первоначально MG может проявляться в виде слабости глазных мышц, влияющей на движение глаз и век, называемой глазной MG (oMG). Десять процентов субъектов имеют заболевание, ограниченное глазными мышцами. Девяносто процентов субъектов имеют генерализованную MG (gMG) с мышечной слабостью, включая мышцы шеи, головы, позвоночника, мышцы ротовой полости и глотки, дыхательные мышцы и/или мышцы конечностей. Слабость мышц ротовой полости и глотки относится к мышцам, управляемым нервами, происходящими из луковичеобразной части мозгового ствола, и проявляется в виде затруднений речи, жевания, глотания и контроля головы. MG может вызывать опасную для жизни дыхательную недостаточность, называемую миастеническим кризом. Приблизительно 15-20% субъектов во время своего заболевания будут испытывать миастенический криз, 75% в течение 2 лет после постановки диагноза, с необходимостью в госпитализации и во вспомогательной искусственной вентиляции легких.

Генерализованную MG обычно лечат с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы и иммуносупрессивной терапии (IST). Острые приступы заболевания лечат с использованием терапевтического плазмообмена (PE), иммуноадсорбции (IA) или внутривенного иммуноглобулина (IVIg). Однако, недостатком этих вариантов лечения могут быть тяжелые побочные эффекты и/или сопутствующие заболевания. Кроме того, у некоторых субъектов отсутствует адекватная реакция на IST, или они не могут переносить IST, и есть те, кому для поддержания стабильности клинической картины требуется регулярное лечение плазмообменом (PE) и/или внутривенным иммуноглобулином (IVIg). Таким образом, в данной области существует острая потребность в новых терапевтических подходах к быстрому устранению патогенных аутоантител против AChR при MG.

Сущность изобретения

В настоящем раскрытии представлены новые способы лечения у субъекта миастении гравис, включая генерализованную миастению гравис. Эти способы обычно включают введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, который специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области. Раскрытые способы особенно полезны для лечения антителоопосредованных расстройств, таких как генерализованная миастения гравис.

Соответственно, в одном аспекте в настоящем раскрытии представлен способ лечения у субъекта миастении гравис, например, генерализованной миастении гравис, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn. В настоящем раскрытии также представлен выделенный антагонист FcRn для использования при лечении у субъекта миастении гравис, например, генерализованной миастении гравис. Кроме того, в настоящем раскрытии представлено применение выделенного антагониста FcRn, как описано в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения миастении гравис, например, генерализованной миастении гравис.

В одном варианте осуществления выделенный антагонист FcRn содержит вариантную Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях EC 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антагонистом FcRn является антитело против FcRn, содержащее антигенсвязывающую область, содержащую вариabельные домены, которые специфически связывают человеческий FcRn.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn не содержит вариabельную область антитела. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn не содержит домен CH1. В некоторых ва-

риантах осуществления антагонист FcRn не содержит свободный цистеиновый остаток.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область IgG. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область IgG1. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область человеческого IgG.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2 и 3.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область имеет повышенную аффинность с гамма-рецептором Fc (FcγR) относительно аффинности Fc-области IgG1 дикого типа для гамма-рецептора Fc.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области, например Fc-области IgG дикого типа, предпочтительно Fc-области IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область имеет повышенную аффинность с CD16a. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область не имеет повышенной аффинности с CD16a.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области содержат N-связанный гликан в позиции EC 297.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области содержат фукозилированный N-связанный гликан в позиции EC 297.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области содержат N-связанный гликан, имеющий расщепленный на две части GlcNAc в позиции EC 297.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области содержат афукозилированный N-связанный гликан в позиции EC 297.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит множество молекул-антагонистов FcRn, причем по меньшей мере 50% из множества молекул-антагонистов FcRn содержат вариантную Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту по меньшей мере два раза за 22 дня.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 3 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 7 дней.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе между приблизительно 1 и приблизительно 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 1, 2, 3, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 70, 100 или 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 25 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе, выбираемой из

группы, состоящей из приблизительно 150, 300, 450, 600, 750, 900, 1050 и 1200 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 150 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 450 мг.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере одну дополнительную дозу антагониста FcRn. Например, лечение антагонистом FcRn может продолжаться на постоянной основе, например, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, раз в два месяца и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту внутривенно, а одну или несколько последующих доз вводят подкожно. В некоторых аспектах в изобретении представлен способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис. В изобретении также представлен выделенный антагонист FcRn для использования при лечении миастении гравис у субъекта, в котором субъекту вводят выделенный антагонист FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w).

В некоторых вариантах осуществления фаза индукции включает в себя введение 1, 2, 3, 4 или 5 доз приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления 1-5 доз фазы индукции вводят внутривенно (i.v.).

В некоторых вариантах осуществления дозы фазы поддержания содержат фиксированную дозу приблизительно 150 мг или приблизительно 300 мг антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления дозы фазы поддержания вводят по необходимости в зависимости от клинических симптомов или клинического состояния субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозы фазы поддержания вводят субъекту подкожно (s.c.).

В некоторых вариантах осуществления первые 1, 2, 3 или 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1, 2, 3 или 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления первые 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1, 2, 3 или 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В одном аспекте в настоящем раскрытии представлен способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту множества доз выделенного антагониста FcRn, при этом одну или несколько доз антагониста FcRn вводят субъекту внутривенно в количестве приблизительно 10 мг/кг на дозу, и одну или несколько последующих доз антагониста FcRn вводят субъекту подкожно в количестве приблизительно 150 мг на дозу, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис. В настоящем раскрытии также представлен выделенный антагонист FcRn для использования при лечении генерализованной миастении гравис у субъекта, в котором субъекту вводят множество доз выделенного антагониста FcRn, причем одну или несколько доз антагониста FcRn вводят субъекту внутривенно в количестве приблизительно 10 мг/кг на дозу, и одну или несколько последующих доз антагониста FcRn вводят субъекту подкожно в количестве приблизительно 150 мг на дозу.

В одном аспекте в настоящем раскрытии представлен способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту более чем одной дозы выделенного антагониста FcRn, при этом одну или несколько доз антагониста FcRn вводят субъекту внутривенно в количестве приблизительно 10 мг/кг на дозу, и одну или несколько последующих доз антагониста FcRn вводят субъекту подкожно в количестве приблизительно 300 мг на дозу, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис. В настоящем раскрытии также представлен выделенный антагонист FcRn для использования при лечении генерализованной миастении гравис у субъекта, в котором субъекту вводят более чем одну дозу выделенного антагониста FcRn, причем одну или несколько доз антагониста FcRn вводят субъекту внутривенно в количестве приблизительно 10 мг/кг на дозу, и одну или несколько последующих доз антагониста FcRn вводят субъекту подкожно в количестве приблизительно

300 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4 дозы вводят субъекту внутривенно, и при этом 1, 2, 3 или 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько подкожных доз вводят с частотой, выбираемой из группы, состоящей из приблизительно ежедневно, приблизительно еженедельно, приблизительно раз в две недели и приблизительно ежемесячно.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз антагониста FcRn вводят в качестве повторного лечения, поддерживающей дозы или снижающей дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту одновременно с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту последовательно с дополнительным терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления дозировку дополнительного терапевтического средства снижают в сочетании с лечением антагонистом FcRn.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn лечит одно или несколько обострений генерализованной миастении гравис.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает проявление одного или нескольких клинических симптомов генерализованной миастении гравис, выбираемых из группы, состоящей из утомления или слабости глазных мышц, утомления или слабости скелетных мышц, утомления или слабости дыхательных мышц, инвалидизирующего утомления, невнятной речи, удушья, нарушения глотания, задвоения или нечеткости зрения, требующей помощи неподвижности, одышки и дыхательной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn улучшает один или несколько показателей терапевтической оценки у субъекта, выбираемых из группы, состоящей из количественной оценки миастении гравис (QMG), оценки жизнедеятельности при миастении гравис (MG-ADL), суммарной оценки миастении гравис (MGC), шкалы оценки качества жизни при миастении гравис по 15 пунктам (MGQoL15г) и оценки по 5 параметрам EuroQol (EQ-5D).

В некоторых вариантах осуществления оценка по меньшей мере по одной шкале, выбираемой из группы, состоящей из QMG, MG-ADL, MGC, MGQoL15г и EQ-5D, улучшается по меньшей мере на один балл на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой при измерении с использованием одинаковой шкалы перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка QMG повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка QMG снижается по меньшей мере на 3 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка QMG снижается по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL снижается по меньшей мере на 2 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL снижается по меньшей мере на 3 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MGC повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MGQoL15r повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15r при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления балл EQ-5D повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой EQ-5D при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела, выбираемого из группы, состоящей из общего IgG в сыворотке, антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), антитела против MuSK и антитела против LRP4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одним IgG антителом является общий уровень IgG антител в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одним IgG антителом является антитело против AChR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одним IgG антителом является антитело против MuSK. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одним IgG антителом является антитело против LRP4.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня, и уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходным уровнем в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается по меньшей мере приблизительно на 25% на 8, 15, 22, 29 или 36 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается по меньшей мере приблизительно на 50% на 8, 15, 22, 29 или 36 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка QMG у субъекта составляет по меньшей мере 11 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед первым введением выделенного антагониста FcRn.

В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL у субъекта составляет по меньшей мере 5 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед первым введением выделенного антагониста FcRn.

В некоторых вариантах осуществления генерализованная миастения гравис не реагирует на стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления субъект не переносит стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR) (положительный результат на антитела против AChR). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR) (отрицательный результат на антитела против AChR).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется положительный результат на антитела против MuSK. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется отрицательный результат на антитела против MuSK.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется положительный результат на антитела против LRP4. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется отрицательный результат на антитела против LRP4.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек.

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, с лечением за счет этого MG у субъекта, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Также согласно этому аспекту изобретения представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, с лечением за счет этого MG у субъекта, при этом:

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Также согласно этому аспекту изобретения представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в фазе индукции имеется под-

твержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Также согласно этому аспекту изобретения представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в фазе индукции имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR).

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (антитела против AChR), и у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR).

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR), и у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR), и положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (MuSK).

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (MuSK).

стенией гравис, у которого имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR), и положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (MuSK), и у которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR), и отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (MuSK).

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (анти-AChR), и отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (MuSK), и у которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлено схематичное изображение дизайна исследования по протоколу II фазы клинического исследования ARGX-113-1602.

На фиг. 2 представлена таблица графика проведения оценок по протоколу II фазы клинического исследования ARGX-113-1602.

На фиг. 3 представлена таблица для оценки симптомов MG с использованием критериев оценки жизнедеятельности при миастении гравис (MG-ADL).

На фиг. 4 представлена форма тестирования для количественной оценки проявлений миастении гравис (QMG).

На фиг. 5 представлен лист суммарной оценки миастении гравис (MGC).

На фиг. 6 представлена таблица для оценки по шкале оценки качества жизни при миастении гравис по 15 пунктам (MGQoL15r).

На фиг. 7A представлен график, показывающий уровни ARGX-113 в сыворотке у людей.

На фиг. 7B представлен график, показывающий уровни общего IgG в сыворотке после лечения ARGX-113 и плацебо в течение 11 недель.

На фиг. 7C представлен график, показывающий отдельные профили аутоантител против AChR в сыворотке относительно исходных уровней.

На фиг. 8 представлено четыре графика, показывающих уровни подтипов IgG в сыворотке после лечения ARGX-113 и плацебо в течение 11 недель.

На фиг. 9 представлена столбчатая диаграмма, показывающая улучшение по меньшей мере 2 пунктов в MG-ADL в течение периода по меньшей мере 6 недель у пациентов, получавших лечение плацебо или ARGX-113, как описано в данном документе.

На фиг. 10 представлена пара графиков, показывающих изменения от исходного уровня в MG-ADL (ADL) и баллы QMG на 29 день у пациентов, получавших лечение плацебо или ARGX-113, как описано в данном документе.

На фиг. 11A представлено четыре графика, показывающих изменения от исходного уровня в QMG, MG-ADL, MGC и MG-QoL15r в течение 11 недель. Значения представляют среднее значение \pm стандартная ошибка. Отрицательный балл является показателем клинического улучшения. Пунктирная точечная линия показывает зону клинической значимости. Стрелки на оси x указывают моменты времени введения лекарственного препарата; *звездочки указывают статистически значимое изменение от исходного уровня ($p \leq 0,05$).

На фиг. 11B представлена пара столбчатых диаграмм, показывающих минимальные улучшения в баллах критериев эффективности по шкале MG-ADL на 29 и 36 день, то есть дни исследования, когда фармакодинамический эффект был максимальным; процентные значения пациентов, у которых было клиническое улучшение по меньшей мере указанного значения, указаны рядом со столбиками. SE=стандартная ошибка.

На фиг. 12 представлено схематичное изображение дизайна исследования по протоколу III фазы клинического исследования ARGX-113. SOC, стандарт лечения; EOS, конец исследования.

На фиг. 13 представлено схематичное изображение дизайна исследования по протоколу III фазы клинического исследования ARGX-113 в исследовании ADAPT (пример 4). EoS, конец исследования; Prim. EP, первичная конечная точка; SEB, исходный уровень включения в исследование; SOC, стандарт лечения; TC_n, цикл лечения_(номер); TC_nB, исходный уровень цикла лечения_(номер).

На фиг. 14 представлено схематичное изображение дизайна исследования по протоколу III фазы клинического исследования ARGX-113 в исследовании ADAPT+ (пример 5). EOS, конец исследования; ITS_nV, посещение последовательности между лечением_(номер); SEB, исходный уровень включения в ис-

следование; SOC, стандарт лечения; TS_nV , исходный уровень последовательности лечения_(номер); TS_nV , посещение последовательности лечения_(номер).

Подробное описание изобретения

в настоящем раскрытии представлены новые способы лечения у субъекта миастении гравис, включая в частности генерализованную миастению гравис. Эти способы обычно включают введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области. В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно Fc-области IgG дикого типа. В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно Fc-области IgG1 дикого типа.

I. Определения

Если в данном документе не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, которые обычно понятны для рядовых специалистов в данной области. Значение и объем терминов должны быть ясными, однако в случае любой скрытой неоднозначности определения, представленные в данном документе, имеют приоритет над любым словарным или внешним определением. Кроме того, если в контексте не требуется иное, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число. Как правило, номенклатура, используемая в связи с методами и технологиями культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии и гибридации белков и нуклеиновых кислот, описанных в данном документе, является хорошо известной и широко используемой в данной области.

Для того чтобы настоящее изобретение было более понятным, сначала дано определение некоторых терминов.

В рамках настоящего изобретения термин "антагонист FcRn" относится к любому агенту, содержащему Fc-область (например, вариантную Fc-область, раскрытую в данном документе), которая специфически связывается с FcRn посредством Fc-области и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn при условии, что агент не является природным антителом. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn не является полноразмерным IgG антителом. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет моноклональное антитело, характеризующееся определяющими комплементарность областями (CDR), специфическими к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонистом FcRn является ARGX-113.

В рамках настоящего изобретения термин "Fc-область" относится к участку нативного иммуноглобулина, образованному Fc-доменами двух его тяжелых цепей. Нативная Fc-область является гомодимерной.

В рамках настоящего изобретения термин "вариантная Fc-область" относится к Fc-области с одним или несколькими изменениями относительно нативной Fc-области. Изменение может включать аминокислотные замены, добавления и/или делеции, присоединение дополнительных фрагментов и/или изменение нативных гликанов. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает гомодимерные Fc-области, где составляющие Fc-домены являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает гетеродимерные Fc-области, где составляющие Fc-домены являются разными. Примеры таких гетеродимерных областей Fc включают, но без ограничения, Fc-области, полученные с использованием метода "выступы и впадины", как описано, например, в патенте США № 8216805, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Термин также охватывает одноцепочечные Fc-области, где составляющие Fc-домены связаны вместе линкерным фрагментом, как описано, например, в публикации заявки на получение патента США 2009/0252729A1 и в публикации заявки на получение патента США 2011/0081345A1, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В рамках настоящего изобретения термин "домен Fc" относится к участку одной тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающемуся в шарнирной области непосредственно перед сайтом расщепления пептидом и заканчивающемуся на C-конце антитела. Соответственно, полный Fc-домен содержит по меньшей мере участок (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирную область) шарнирного домена, CH2-домен и CH3-домен.

В рамках настоящего изобретения термин "связывающий FcRn фрагмент" относится к участку Fc-области, который является достаточным для обеспечения связывания FcRn.

В рамках настоящего изобретения термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные дисульфидными связями, а также к их мультимерам (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную

ную область легкой цепи (сокращенно VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (CL). Области VH и VL можно дополнительно разделить на области гипервариабельности, называемые определяющие комплементарность области (CDR), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасные области (FR).

В рамках настоящего изобретения термин "сайт связывания" содержит область полипептида, которая отвечает за избирательное связывание с интересующим антигеном-мишенью (например, AChR). Связывающие домены содержат по меньшей мере один сайт связывания. Иллюстративные связывающие домены включают в себя переменный домен антитела. Молекулы антител могут содержать один сайт связывания или множество (например, два, три или четыре) сайта связывания.

Термины "переменная область" и "переменный домен" используются в данном документе взаимозаменяемо и предназначены для того, чтобы иметь эквивалентное значение. Термин "переменный" относится к тому, что определенные участки переменных доменов VH и VL сильно отличаются у антител по последовательности и используются для связывания и специфичности каждого конкретного антитела с его антигеном-мишенью. Однако переменная не распределена равномерно по всем переменным доменам антител. Она сосредоточена в трех сегментах, называемых "гипервариабельные петли" в каждой из домена VL и домена VH, которые образуют часть антигенсвязывающего сайта. Первая, вторая и третья гипервариабельные петли домена легкой цепи VLambda в данном документе называются L1(X), L2(X) и L3(X) и могут быть определены, как содержащие остатки 24-33 (L1(λ), состоящие из 9, 10 или 11 аминокислотных остатков), 49-53 (L2(λ), состоящие из 3 остатков) и 90-96 (L3(λ), состоящие из 5 остатков) в домене VL (Morea et al. *Methods* 20: 267-279 (2000)). Первая, вторая и третья гипервариабельные петли домена легкой цепи VKappa в данном документе называются L1(κ), L2(κ) и L3(κ) и могут быть определены, как содержащие остатки 25-33 (L1(κ), состоящие из 6, 7, 8, 11, 12 или 13 остатков), 49-53 (L2(κ), состоящие из 3 остатков) и 90-97 (L3(κ), состоящие из 6 остатков) в домене VL (Morea et al. *Methods* 20: 267-279 (2000)). Первая, вторая и третья гипервариабельные петли домена VH в данном документе называются H1, H2 и H3 и могут быть определены, как содержащие остатки 25-33 (H1, состоящие из 7, 8 или 9 остатков), 52-56 (H2, состоящие из 3 или 4 остатков) и 91-105 (H3, с сильно варьирующей длиной) в домене VH (Morea et al. *Methods* 20: 267-279 (2000)).

Если не указано иное, термины L1, L2 и L3, соответственно, относятся к первой, второй и третьей гипервариабельным петлям домена VL и охватывают гипервариабельные петли, полученные от изоформ как VKappa, так и VLambda. Термины H1, H2 и H3, соответственно, относятся к первой, второй и третьей гипервариабельным петлям домена VH и охватывают гипервариабельные петли, полученные от любого из известных изоформ тяжелых цепей, включая γ , ϵ , δ , α или μ .

Каждая гипервариабельная петля L1, L2, L3, H1, H2 и H3 может содержать часть "определяющей комплементарности области" или "CDR" согласно определению ниже. Термины "гипервариабельная петля" и "определяющая комплементарность область" не являются строго синонимичными, поскольку гипервариабельные петли (HV) определяют на основе структуры, тогда как определяющие комплементарность области (CDR) определяют на основе изменчивости последовательности (Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. 1983), и пределы HV и CDR могут быть разными в некоторых доменах VH и VL.

CDR доменов VL и VH обычно можно определять, как содержащие следующие аминокислоты: остатки 24-34 (CDRL1), 50-56 (CDRL2) и 89-97 (CDRL3) в переменном домене легкой цепи и остатки 31-35 или 31-35b (CDRH1), 50-65 (CDRH2) и 95-102 (CDRH3) в переменном домене тяжелой цепи; (Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Таким образом, если не указано иное, HV могут находиться внутри соответствующих CDR, а ссылки в данном документе на "гипервариабельные петли" доменов VH и VL следует интерпретировать также, как охватывающие соответствующие CDR и наоборот.

Более высоко консервативные участки переменных доменов называют каркасной областью (FR) согласно определению ниже. Каждый переменный домен нативных тяжелой и легкой цепей содержит четыре FR (FR1, FR2, FR3 и FR4, соответственно), в значительной степени принимающих β -листовую конфигурацию, соединенную тремя гипервариабельными петлями. Гипервариабельные петли в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR и с гипервариабельными петлями от другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител. Структурный анализ антител выявил связь между последовательностью и формой сайта связывания, образованного определяющими комплементарность областями (Chothia et al. *J. Mol. Biol.* 227: 799-817 (1992)); Tramontano et al. *J. Mol. Biol.* 215: 175-182 (1990)). Несмотря на свою высокую изменчивость последовательности пять из шести петель принимают только небольшой набор конформаций главной цепи, называемых "канонические структуры". Эти конформации определяются прежде всего длиной петель, а во-вторых наличием ключевых остатков в определенных позициях в петлях и в каркасных областях, которые определяют конформацию через их упаковывание, образование водородных связей или способность принимать необычные конформации главной цепи.

В рамках настоящего изобретения термин "CDR" или "определяющая комплементарность область"

означает несмежные антигенсвязывающие сайты, находящиеся внутри варибельной области полипептидов как тяжелой, так и легкой цепи. Эти конкретные области были описаны Kabat et al. *J. Biol. Chem.* 252: 6609-6616 (1977); Kabat et al. *Sequences of protein of immunological interest.* (1991); Chothia et al. *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987); and by MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996), в которых определения включают наложение или подгруппы аминокислотных остатков при сравнении друг с другом. Аминокислотные остатки, которые охватывают CDR согласно определению в каждой из приведенных выше ссылок, представлены для сравнения в табл. 1. Предпочтительно, термин "CDR" представляет CDR согласно определению Kabat на основании сравнения последовательностей.

Таблица 1. Определения CDR

	Kabat	Chothia	MacCallum
VHCDR1	31-35	26-32	30-35
VHCDR2	50-65	53-55	47-58
VHCDR3	95-102	96-101	93-101
VLCDR1	24-34	26-32	30-36
VLCDR2	50-56	50-52	46-55
VLCDR3	89-97	91-96	89-96

Термин "каркасная область" или "FR область" в рамках настоящего изобретения содержит аминокислотные остатки, которые являются частью варибельной области, но не являются частью CDR (например, используя определение CDR у Kabat). Вследствие этого, каркас варибельной области составляет приблизительно 100-120 аминокислот в длину, но содержит только аминокислоты за пределами CDR. Для конкретного примера варибельного домена тяжелой цепи и CDR согласно определению у Kabat et al. Каркасная область 1 соответствует домену варибельной области, охватывающему аминокислоты 1-30; каркасная область 2 соответствует домену варибельной области, охватывающему аминокислоты 36-49; каркасная область 3 соответствует домену варибельной области, охватывающему аминокислоты 66-94; а каркасная область 4 соответствует домену варибельной области от аминокислоты 103 до конца варибельной области. Каркасные области для легкой цепи аналогичным образом разделены каждой из CDR варибельной области легкой цепи. Аналогичным образом, используя определение CDR у Chothia et al. Или MacCallum et al. Границы каркасной области разделены соответствующими концами CDR, как описано выше. В предпочтительных вариантах осуществления CDR соответствуют определению Kabat.

В природных антителах шесть CDR, имеющихся в каждом мономерном антителе, представляют собой короткие, несмежные последовательности аминокислот, которые специфически расположены с образованием антигенсвязывающего сайта, когда антитело принимает трехмерную конфигурацию в водной среде. Остальные варибельные домены тяжелой и легкой цепи демонстрируют меньшую межмолекулярную варибельность в аминокислотной последовательности и называются каркасные области. Каркасные области в значительной степени принимают β -листовую конформацию, и CDR образуют петли, которые соединяют, а в некоторых случаях образуют часть β -листовой структуры. Таким образом, эти каркасные области действуют с образованием остова, который обеспечивает расположение шести CDR в правильной ориентации с помощью нековалентных взаимодействий между цепями. Антигенсвязывающий сайт, образованный расположенными CDR, определяет поверхность, комплементарную эпитопу на иммунореактивном антигене. Эта комплементарная поверхность способствует нековалентному связыванию антитела с иммунореактивным эпитопом антигена. Рядовой специалист в данной области может легко идентифицировать позицию CDR.

В рамках настоящего изобретения термин "позиция ЕС" относится к позиции аминокислоты в системе нумерации ЕС для Fc-области, описанной у Edelman, G.M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 63: 78-85 (1969) и у Kabat et al. В "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991.

В рамках настоящего изобретения термин "домен CH1" относится к первому (ближе всего к аминоконцу) домену константной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который продолжается приблизительно от позиции ЕС 118-215. Домен CH1 находится рядом с доменом VH и является аминоконцевым для шарнирной области молекулы тяжелой цепи иммуноглобулина и не образует часть Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина.

В рамках настоящего изобретения термин "шарнирная область" относится к участку молекулы тяжелой цепи, который соединяет домен CH1 с доменом CH2. Эта шарнирная область содержит приблизительно 25 остатков и является гибкой, обеспечивая таким образом независимое движение двух N-концевых антигенсвязывающих областей. Шарнирные области можно разделить на три отдельных домена: верхний, средний и нижний шарнирные домены (Roux et al. *J. Immunol.* 161: 4083 (1998)). Антагонисты FcRn согласно настоящему раскрытию могут содержать всю или часть шарнирной области.

В рамках настоящего изобретения термин "CH2-домен" относится к участку молекулы тяжелой цепи иммуноглобулина, который продолжается приблизительно от позиции ЕС 231-340.

В рамках настоящего изобретения термин "CH3-домен" содержит участок молекулы тяжелой цепи иммуноглобулина, который продолжается приблизительно 110 остатков от C-конца домена CH2, например, приблизительно от позиции 341-446 (система нумерации EC).

В рамках настоящего изобретения термин "FcRn" относится к неонатальному рецептору Fc. Иллюстративные молекулы FcRn содержат человеческий FcRn, кодируемый геном FCGRT, который представлен в RefSeq NM_004107.

В рамках настоящего изобретения термин "CD16" относится к рецепторам Fc FcγRIII, которые требуются для антителозависимой опосредованной клетками цитотоксичности (ADCC). Иллюстративные молекулы CD16 содержат человеческий CD16a, который представлен в RefSeq NM_000569.

В рамках настоящего изобретения термин "свободный цистеин" относится к нативному или сконструированному цистеиновому аминокислотному остатку, который существует в по существу редуцированной форме в зрелом антагонисте FcRn.

В рамках настоящего изобретения термин "N-связанный гликан" относится к N-связанному гликану, соединенному с азотом (N) в боковой цепи аспарагина в сиквоне (то есть последовательности Asn-X-Ser или Asn-X-Thr, где X представляет любую аминокислоту за исключением пролина), имеющемуся в домене CH2 Fc-области. Такие N-гликаны полностью описаны, например, в Drickamer K и Taylor ME (2006) Introduction to Glycobiology, 2nd ed., который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

В рамках настоящего изобретения термин "афукозилированный" относится к N-связанному гликану, которому недостает молекулы коровой фукозы, как описано в US8067232, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

В рамках настоящего изобретения термин "расщепленный на две части GlcNAc" относится к N-связанному гликану, имеющему молекулу N-ацетилглюкозамина (GlcNAc), связанную с молекулой коровой маннозы, как описано в патент США № 8021856, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

В рамках настоящего изобретения термин "антителоопосредованное расстройство" относится к любой болезни или расстройству, вызванному или усиливаемому за счет наличия у субъекта антител.

В рамках настоящего изобретения термины "лечить", "при лечении" и "лечение" относятся к терапевтическим или профилактическим мерам, описанным в данном документе. Способы "лечения" включают введение субъекту, например субъекту, имеющему антителоопосредованную болезнь или расстройство (например, аутоиммунное заболевание, такое как миастения гравис) или предрасположенному к появлению такой болезни или расстройства, антагониста FcRn согласно настоящему изобретению, чтобы предотвратить, лечить, отсрочить, снизить тяжесть или облегчить один или несколько симптомов заболевания или расстройства или повторение болезни или расстройства, или чтобы продлить жизнь субъекта за пределы продолжительности жизни, ожидаемой в отсутствие такого лечения. В некоторых вариантах осуществления "лечить", "при лечении" и "лечение" относятся к уменьшению тяжести или облегчению одного или нескольких симптомов миастении гравис или генерализованной миастении гравис.

В рамках настоящего изобретения термин "субъект" относится к любому являющемуся или не являющемуся человеком животному. В некоторых вариантах осуществления термин "субъект" относится к любому являющемуся или не являющемуся человеком млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек. В рамках настоящего изобретения "взрослым человеком" является человек возрастом по меньшей мере 18 лет.

В рамках настоящего изобретения термин "иммуноадгезин" относится к антителоподобной молекуле, которая содержит функциональный домен связывающего белка (например, рецептора, лиганда или молекулы клеточной адгезии) с Fc-областью.

В данном документе для описания аспектов изобретения использован ряд сокращений.

Ниже представлен список обычно используемых сокращений:

ACh - Ацетилхолин

AChE - Ингибитор антихолинэстеразы

AChR - Ацетилхолиновый рецептор

ADA - Антитело против лекарственного средства

CI - доверительный интервал

C_{max} - Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме

C_{trough} - Концентрация, наблюдаемая перед введением дозы

FAS - Анализ с полной выборкой

G_{среднее} - Средние геометрические

IV - Внутривенный

IVIg - Внутривенный иммуноглобулин

MG - Миастения гравис

MG-ADL - жизнедеятельность при миастении гравис

MGC - суммарный балл миастении гравис

MGFA - американский фонд исследования миастении гравис

MG-QOL - шкала оценки качества жизни при миастении гравис

MGQoL15g - шкала оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов [переработанная версия]

PD - Фармакодинамика

PK - Фармакокинетика

QMG - балл количественной оценки проявлений миастении гравис

SD - Стандартное отклонение

SoC - Стандарт лечения

t_{\max} - Время появления C_{\max}

II. Миастения гравис

Миастения гравис представляет хорошо известное аутоиммунное заболевание, распространенность которого по сообщениям составляет приблизительно по меньшей мере 1 на 7500 человек. Основными признаками являются слабость и утомляемость мышц. Протекание MG часто меняется. Могут возникать обострения и частичные ремиссии, особенно в течение первых нескольких лет после наступления заболевания, а не связанные инфекции или системные расстройства часто приводят к увеличению миастенической слабости.

Распределение мышечной слабости имеет характерный рисунок. Часто на ранних стадиях поражаются мышцы черепа, особенно мышцы век и глазодвигательные мышцы, а обычными начальными симптомами являются диплопия и птоз. Приблизительно у 85% пациентов слабость становится генерализованной, затрагивая также мышцы конечностей.

При выделении симптомов MG для мышцы, поднимающей верхнее веко, круговой мышцы глаза и глазодвигательных мышц, ее называют "глазной MG".

В рамках настоящего изобретения термин "генерализованная миастения гравис" или эквивалентно "генерализованная MG" относится к миастении гравис, характеризующейся слабостью, которая не ограничена, но может затрагивать мышцы век и глазодвигательные мышцы (мышцу, поднимающую верхнее веко, круговую мышцу глаза и/или глазодвигательные мышцы). В некоторых вариантах осуществления термин "генерализованная миастения гравис" относится к миастении гравис, которая характеризуется, по меньшей мере, частично слабостью по меньшей мере одной мышцы конечности. В некоторых вариантах осуществления термин "генерализованная миастения гравис" относится к миастении гравис, которая характеризуется, по меньшей мере, частично слабостью по меньшей мере одной глазодвигательной мышцы и слабостью по меньшей мере одной мышцы конечности. Пораженные мышцы могут включать мышцы глаз, лица, челюсти и области горла; мышцы рук и ног (конечностей); и мышцы, связанные с дыханием (дыхательные мышцы).

В рамках настоящего изобретения "обострение миастении гравис" относится к объективному ухудшению симптомов миастении гравис у субъекта с миастенией гравис. Такое объективное ухудшение можно определить, например, путем последовательного физического обследования. Альтернативно или дополнительно, такое объективное ухудшение можно определить, например, с помощью последовательного использования любого одного или нескольких инструментов количественной клинической оценки, обсуждаемых ниже.

В рамках настоящего изобретения "обострение генерализованной миастении гравис" относится к объективному ухудшению симптомов генерализованной миастении гравис у субъекта с генерализованной миастенией гравис. Такое объективное ухудшение можно определить, например, путем последовательного физического обследования. Альтернативно или дополнительно, такое объективное ухудшение можно определить, например, с помощью последовательного использования любого одного или нескольких инструментов количественной клинической оценки, обсуждаемых ниже.

Диагноз MG обычно можно поставить с использованием одного или нескольких следующих лабораторных тестов. В антихолинэстеразном тесте пациенту вводят лекарственное средство, которое ингибирует ацетилхолинэстеразу (AChE), такую как эдрофоний, после чего временное, объективное укрепление поражаемых при миастении мышц, например, глазодвигательных мышц, позволяет уверенно предположить MG. электродиагностическое тестирование, когда повторяющаяся стимуляция нервов (3 Гц) приводит к заметному (например, > 15%) снижению амплитуды вызванных ответов, также позволяет уверенно предположить MG.

Наличие антител против AChR, которые присутствуют приблизительно у 80 процентов всех пациентов с миастенией, но только приблизительно у 50 процентов пациентов со слабостью, ограниченной глазными мышцами, фактически является диагностическим признаком MG. у отдельного пациента вызванное лечением уменьшение уровня антител часто коррелирует с клиническим улучшением. Аутоантитела против AChR можно измерять с использованием одного или нескольких известных в данной области способов, включая радиоиммунопреципитацию и клеточные анализы (см. Jacob et al. Arch. Neurol. 2012; 69: 994-1001), а также ELISA и флуоресцентные анализы на основе иммунопреципитации (см. Yang et al. J. Neurol. Sci. 2011; 301: 71-76).

Приблизительно у 5-8% пациентов с миастенией гравис тестируют положительный результат на антитела против мышечно-специфической тирозинкиназы (MuSK), рецепторной тирозинкиназы. Почти у всех этих пациентов отрицательный анализ на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR). El-Salem K et al. *Curr Treat Options Neurol* 16(4): 283 (2014). Аутоантитела против MuSK могут быть идентифицированы с использованием известных в данной области анализов радиоиммунопреципитация и клеточных анализов.

В последнее время в подгруппе пациентов с миастенией гравис без детектируемых антител против AChR или против MuSK ("двойные серонегативные" пациенты) идентифицировали аутоантитела к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4). Агрин представляет собой большой протеогликан, роль которого лучше всего изучена для развития нервно-мышечного соединения во время эмбриогенеза. LRP4 взаимодействует с агрином, а связывание агрина активирует MuSK, что приводит к образованию большинства, если не всех постсинаптических дифференциаций, включая агрегаты, содержащие ацетилхолиновые рецепторы (AChR) в соединительной плазматической мембране. Pevzner A et al. *J Neurol* 259(3): 427-35 (2012); Zhang B et al. *Arch Neurol* 69(4): 445-51 (2012).

В некоторых вариантах осуществления лечения генерализованной МГ включает ослабление или уменьшение проявления одного или нескольких симптомов, связанных с МГ. Симптомы, связанные с МГ, включают мышечную слабость и утомляемость. Мышцы, в первую очередь поражаемые при МГ, включают мышцы, которые управляют движением глаз и век, выражением лица, жеванием, речью, глотанием, дыханием, движениями шеи и движениями конечностей.

В других вариантах осуществления лечение МГ включает улучшение клинического маркера прогрессирования МГ. Эти маркеры включают профиль жизнедеятельности при МГ (MG-ADL), балл количественной оценки тяжести заболевания миастенией гравис (QMG), комбинированную оценку миастении гравис (MGC), разрежение в дыхательных путях на вдохе (NIF), форсированную жизненную емкость легких, состояние MGFA после вмешательства и другие измерения качества жизни. В некоторых вариантах осуществления MG-ADL является основной оценкой измерения улучшения МГ.

Система классификации Американского фонда Исследования Миастении Гравис (MGFA)

Целевая группа научно-консультативного совета американского фонда исследования миастении гравис опубликовала серию рекомендаций по стандартам клинического исследования МГ в 2000 году. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. *Neurology* 55: 16-23 (2000). Эта система классификации была разработана для идентификации подгрупп пациентов с МГ, которые имеют разные клинические признаки или тяжесть заболевания, которые могут указывать на разные прогнозы или ответы на терапию.

Система классификации MGFA на основании клинических симптомов состоит в следующем:

Класс Клинические Симптомы

- I) Слабость любых глазных мышц. Нормальная сила всех других мышц
- II) Легкая слабость, поражающая мышцы, не являющиеся глазными. Также может иметься слабость глазных мышц любой тяжести
 - IIa) Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее вовлечение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других
 - IIb) Преимущественное поражение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее или равное вовлечение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других
 - IIc) Умеренная слабость, поражающая мышцы, не являющиеся глазными. Также может иметься слабость глазных мышц любой тяжести
 - IIa) Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее вовлечение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других
 - IIb) Преимущественное поражение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее или равное вовлечение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других
- IV) Сильная слабость, поражающая мышцы, не являющиеся глазными. Также может иметься слабость глазных мышц любой тяжести
 - IVa) Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее вовлечение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других
 - IVb) Преимущественное поражение ротоглоточных мышц, дыхательных мышц или и тех и других. Также может иметься меньшее или равное вовлечение мышц конечностей, аксиальных мышц или и тех и других
- V) определяется интубацией с искусственной вентиляцией или без нее, за исключением использования во время рутинного послеоперационного ведения

Жизнедеятельность при миастении гравис (MG-ADL)

MG-ADL представляет шкалу по 8 пунктам оценки пациентом для оценки симптомов МГ и их влияния на жизнедеятельность. Оценивают способность осуществления различной жизнедеятельности, такой как речь, жевание, глотание, дыхание, чистка зубов/причесывание или вставание со стула, а также

оценивают двойное зрение и опущение век. Она представляет дискретную количественную переменную, в которой по 8 пунктам дают оценку от 0 до 3, а общий балл может составлять от 0 до 24; причем более высокие баллы указывают на большее нарушение. 8 пунктов MG-ADL получены из компонентов на основе симптомов из исходной QMG из 13 пунктов для оценки нарушений жизнедеятельности, обусловленных зрительными (2 пункта), бульбарным (3 пункта), дыхательными (1 пункт) нарушениями и нарушением крупной моторики или конечностей (2 пункта), связанными с влиянием MG. В этом инструменте функционального состояния каждый ответ оценивают от 0 (норма) до 3 (наиболее тяжелый). Диапазон общей оценки MG-ADL составляет 0-24, где более высокие баллы указывают на более тяжелые нарушения. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение MG-ADL пациента составляет уменьшение на 2 балла или более (например, после 6 месяцев лечения). В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение MG-ADL пациента составляет уменьшение на 3 балла или более (например, после 6 месяцев лечения). Оценки, проводимые с использованием MG-ADL, не требуют никакого оборудования или обучения, а схема оценки показана на фиг. 3.

Количественная оценка Миастении Гравис (QMG)

QMG количественно оценивает тяжесть заболевания на основании нарушений функций и структур организма согласно определению Международной классификации ограничений жизнедеятельности и здоровья. World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF), 1st edition, World Health Organization (2001), доступному в интернете по адресу who.int/classifications/icf/en/. Она состоит из 13 пунктов, которые оценивают зрительные функции, функции мышц ротовой полости и глотки, отвечающих за речь и глотание, и конечностей. Из 13 пунктов 6 представляют собой тесты на выносливость с отсчетом времени, измеряемые в секундах. Каждый пункт имеет возможный балл от 0 до 3. Общий возможный балл составляет 39, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые нарушения. Она основана на количественном тестировании сигнальных групп мышц для оценки функции конечностей. Требуется минимальное оборудование, такое как спирометр, мундштуки, которые подходят для спирометра, зажимы для носа, секундомер, чашки и вода для тестов на глотание, гониометр, динамометр, и она основана на врачебном обследовании. На фиг. 4 представлена обычная форма тестирования QMG. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение оценки QMG пациента будет составлять уменьшение на 5 баллов или более (например, после 6 месяцев лечения).

Суммарная оценка Миастении гравис (MGC)

В MGC имеется 10 пунктов, объединяющих врачебный осмотр и полученные от пациента результаты. 2 относящихся к зрению пункта получают из QMG. Имеется 3 пункта, связанных с силой мышц (дельтовидных мышц, сгибателей бедра и сгибателей и разгибателей шеи), и 4 пункта, связанных с функцией мышц ротовой полости и глотки (функции глотания, жевания, дыхания и речи), на основании истории болезни. Каждый пункт оценивают по порядковой шкале с 4 возможными категориями, но пункты взвешивают, при этом вес бульбарных нарушений больше, чем зрительных. Нарушения, измеряемые лечащим врачом, включают птоз или взгляд вверх, двойное зрение, смыкание глаз, сгибание шеи, абдукцию плеча и сгибание бедра. Сообщаемые пациентом результаты по MGC относятся к речи, жеванию, глотанию и дыханию. Максимальный возможный балл составляет 50, причем более высокие баллы отражают более тяжелые нарушения. Протестированные пункты показаны на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение в MGC пациента будет составлять уменьшение 3 балла или более (например, после 6 месяцев лечения).

Шкала оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов (MGQoL15r)

Шкала оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов [переработанная] (MGQoL15r) представляет шкалу оценки качества жизни или обзор ответов пациента и посвящена психологическому благополучию и социальному функционированию, связанному с MG. Она представляет собой краткий опросник, который должен заполнить пациент, который использует 3 варианта ответа. MGQoL15R помогает информировать лечащего врача о восприятии пациентом степени и неудовлетворенности связанной с MG дисфункцией. Каждый пункт оценивают от 0 до 2 согласно его частоте, с максимальным баллом 30. Вопросы, на которые пациенты должны дать ответ для оценки их качества жизни, показаны на фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления клинически значимым улучшением MG-QoL 15 пациента будет уменьшение балла (например, после 6 месяцев лечения).

Оценка EuroQoL по 5 параметрам (EQ-5D)

Вопросник EQ-5D представляет очень простой инструмент оценки общего состояния здоровья и состоит из двух компонентов; описание и оценка состояния здоровья. В части описания состояние здоровья измеряют в показателях пяти параметров (5D): подвижность, уход за собой, обычные занятия, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Параметр подвижности измеряет способность человека ходить. Параметр ухода за собой измеряет способность самостоятельно мыться или одеваться, а параметр обычных занятий измеряет эффективность "деятельности по работе, учебе, работе по дому, в семье или на досуге". По параметру боль/дискомфорт вопросник запрашивает размер боли или дискомфорта у человека, а по параметру тревога/депрессия он запрашивает, насколько человек обеспокоен или подавлен. Respondенты самостоятельно оценивают свой уровень тяжести для каждого параметра с использованием

трехуровневой (EQ-5D-3L) или пятиуровневой (EQ-5D-5L) шкалы. В результате, используя оригинальный трехуровневый инструмент, состояние здоровья человека можно определить с помощью 5-значного числа в диапазоне от 11111 (без проблемы по всем параметрам) до 33333 (серьезные проблемы по всем параметрам). 12321 указывает на отсутствие проблем с подвижностью и тревогой/депрессией, небольшие проблемы с уходом за собой и болью/дискомфортом и серьезные проблемы в обычной деятельности. Потенциально существует 243 ($= 3^5$) различных состояний здоровья. В части оценки респонденты оценивают свое общее состояние здоровья с использованием визуальной аналоговой шкалы (EQ-VAS), указывающей положения вдоль непрерывной линии между двумя конечными точками. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение EQ-5D пациента может быть отражено в виде увеличения оценки (например, после 1 месяца лечения).

Основными направлениями лечения МГ являются ингибиторы АСhE, иммунодепрессанты и иммуномодулирующая терапия. В легкой форме заболевания первоначально используют ингибиторы АСhE. Эти средства включают пиридостигмин, неостигмин и эдрофониум, и их эффективность варьируется в широких пределах. Пациентов с генерализованная МГ лечат кортикостероидами. К сожалению, кортикостероиды обычно отличаются отсроченным наступлением эффекта. Из-за их многочисленных побочных эффектов для долгосрочного лечения, которое часто показано для хронических состояний, таких как МГ, рекомендована самая низкая эффективная доза кортикостероидов. Широко используют другие нестероидные иммуносупрессивные (NSID) средства, которые включают азатиоприн (AZA), микофенолат мофетил, циклоспорин, циклофосфамид и ритуксимаб. Однако эффективность многих из этих препаратов варьирует в широких пределах у пациентов, занимает много времени для получения эффекта и имеет многочисленные неблагоприятные последствия. Gilhus NE et al. *Autoimmune Dis.* 2011: 847393 (2011).

Плазмообмен (PE), иммуноадсорбцию и IVIg используют для кратковременного лечения обострений МГ и когда нужно получить быстрый клинический ответ. Плазмообмен временно снижает концентрации циркулирующих антител против АСhR и у большинства пациентов приводит к улучшению в течение нескольких дней. Обычно, для улучшения мышечной силы или облегчения миастенического криза один обмен, удаляющий от одного до двух объемов плазмы, проводят через день в общей сложности от четырех до шести раз. К сожалению, это лечение является инвазивным и имеет обычные побочные эффекты, такие как гипотензия, парестезия, инфекции и тромботические осложнения. IVIg широко используется для пациентов с обострением МГ, а данные рандомизированных контролируемых исследований показывают эффективность, аналогичную PE. Механизмы, с помощью которых IVIg приводят к улучшению, не ясны, но две важные вероятности представляют собой конкуренцию с аутоантителами (то есть, связывание FcRn) и связывание рецептора Fc. Важно отметить, что по сравнению с IVIg для PE и иммуноадсорбции наблюдается более высокая степень снижения аутоантител, более быстрое начало и более хорошая клиническая эффективность. Быстрое начало важно для лечения пациентов, испытывающих обострения. Liu J et al. *Ther. Apher. Dial.* 14(2): 153-160 (2009); Meriggioli MN et al. *Lancet Neural.* 8(5): 475-490 (2009).

В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 1 балл. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 2 балла. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 3 балла. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 4 балла. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 5 баллов. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 7 баллов. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 9 баллов. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки МG-ADL по меньшей мере на 10 баллов.

В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки QMG по меньшей мере на 1 балл. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению балла оценки QMG по меньшей мере на 2. В некоторых вариантах осуществления успешное лечение обострения миастении гравис или генерализованной миастении гравис приводит к улучшению оценки QMG по меньшей мере на 3 балла. В некоторых вариантах

15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка QMG снижается по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL снижается по меньшей мере на 2 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL снижается по меньшей мере на 3 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MGC повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MGC снижается по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MGC снижается по меньшей мере на 5 баллов на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MGQoL15г повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15г при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MGQoL15г снижается по меньшей мере на 3 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15г при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления оценка MGQoL15г снижается по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15г при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает проявление одного или нескольких клинических симптомов генерализованной миастении гравис, выбираемых из группы, состоящей из утомления или слабости глазных мышц, утомления или слабости скелетных мышц, утомления или слабости дыхательных мышц, инвалидирующего утомления, невнятной речи, удушья, нарушения глотания, задвоения или нечеткости зрения, требующей помощи неподвижности, одышки и дыхательной недостаточности.

III. Антагонисты FcRn

Способы, раскрытые в данном документе, обычно включают введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn. Антагонист FcRn ингибирует связывание содержащих Fc агентов (например, антител и иммуноадгезинов) с FcRn *in vivo*, что приводит к увеличению скорости разложения содержащих Fc агентов и одновременно к понижению уровня этих агентов в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области (например, антагонисты FcRn, раскрытые в данном документе). В общем, эти антагонисты FcRn содержат вариантную Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент, который специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно Fc-области IgG дикого типа, например, Fc-области IgG1 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно Fc-области человеческого IgG дикого типа, например, Fc-области человеческого IgG1 дикого типа.

i) Вариантные Fc-области с активностью связывания FcRn

В некоторых вариантах осуществления выделенным антагонистом FcRn является антитело или фрагмент Fc, содержащий или состоящий из вариантной Fc-области или ее FcRn-связывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены вариантной Fc-области или ее FcRn-связывающего фрагмента содержат аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях EC 252, 254, 256, 433, 434 и 436, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область IgG. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область IgG1.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область человеческого IgG. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет вариантную Fc-область человеческого IgG1.

В некоторых вариантах осуществления выделенная вариантная Fc-область (например, вариантная Fc-область, содержащая аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях EC 252, 254, 256, 433, 434 и 436, соответственно) представляет более эффективный антагонист FcRn *in vivo*, чем полноразмерное антитело,

содержащее такую же вариантную Fc-область. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиции антагониста FcRn не содержат полноразмерные антитела. В некоторых вариантах осуществления композиции антагониста FcRn не содержат вариабельный домен антитела. В некоторых вариантах осуществления композиции антагониста FcRn не содержат вариабельный домен или домен CH1 антитела. Однако, в некоторых вариантах осуществления композиции антагониста FcRn могут содержать вариантную Fc-область, связанную с одним или несколькими дополнительными связывающими доменами или фрагментами, содержащими вариабельные домены антител.

Для использования в композициях антагониста FcRn, раскрытых в данном документе, можно изменить любую Fc-область для выработки вариантной Fc-области. В общем, Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент происходит из человеческого иммуноглобулина. Однако должно быть понятно, что Fc-область может быть получена из иммуноглобулина млекопитающих любых других видов, включая, например, виды Camelid, грызунов (например, мыши, крысы, кролика, морской свинки) или видов не являющихся человеком приматов (например, шимпанзе, макак). Кроме того, Fc-область или ее участок может быть получена из иммуноглобулина любого класса, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE и иммуноглобулина любого изогиа, включая IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления Fc-областью является Fc-область IgG (например, область человеческого IgG). В некоторых вариантах осуществления Fc-областью является Fc-область IgG1 (например, область человеческого IgG1). В некоторых вариантах осуществления Fc-областью является химерная Fc-область, содержащая участки нескольких разных областей Fc. Подходящие примеры химерных областей Fc представлены в публикации заявки на получение патента США 2011/0243966A1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Множество последовательностей гена Fc-области (например, последовательностей гена человеческой константной области) доступны в виде открытых депонированных данных. Следует учитывать, что объем этого изобретения охватывает аллели, варианты и мутации областей Fc.

Fc-область можно дополнительно укоротить или обрезать внутри для получения его минимального FcRn-связывающего фрагмента. Способность фрагмента Fc-области связываться с FcRn можно определить с использованием любого анализа распознавания связывания в данной области, например, ELISA.

Для улучшения возможности получения антагонистов FcRn, раскрытых в данном документе, предпочтительно, чтобы составляющие Fc-области не содержали каких-либо не связанных дисульфидными связями цистеиновых остатков. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления Fc-области не содержат свободных цистеиновых остатков.

В композициях антагониста FcRn, раскрытых в данном документе, можно использовать любой вариант Fc или его FcRn-связывающий фрагмент, который специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и пониженной зависимостью от pH относительно нативной Fc-области. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит изменения, замещения, вставки и/или делеции аминокислот, которые придают желательные характеристики. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область или фрагмент содержит аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях EC 252, 254, 256, 433, 434 и 436, соответственно. Неограничивающие примеры аминокислотных последовательностей, которые можно использовать в вариантных Fc-областях, представлены в данном документе в табл. 2. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2 и 3. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2 и 3.

SEQ ID NO: 2 представляет аминокислотную последовательность Fc-доменов антагониста FcRn ARGX-113. См. Публикации заявок на получение патента США 2015/0218239 и WO 2015/100299, которые включены в данный документ посредством ссылки. SEQ ID NO: 1 и 3 отображают определенные варианты аминокислотной последовательности Fc-доменов антагониста FcRn ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

Таблица 2. Аминокислотные последовательности неограничивающих примеров вариантных областей Fc

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
	MHEAL K FHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
	MHEAL K FHYTQKSLSLSPG
3	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
	MHEAL K FHYTQKSLSLSPG
Аминокислоты в позициях EC 252, 254, 256, 433 и 434 показаны жирным шрифтом	

ii) Антитела против FcRn

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет моноклональное или сконструированное антитело, специфическое к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет моноклональное или сконструированное антитело, специфическое к человеческому FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонистом FcRn является антигенсвязывающий фрагмент моноклонального или сконструированного антитела, специфического к FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонистом FcRn является антигенсвязывающий фрагмент моноклонального или сконструированного антитела, специфического к человеческому FcRn.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (HC) иммуноглобулина и последовательность переменного домена легкой цепи (LC) иммуноглобулина, причем HC содержит: CDR1 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из EYAMG (SEQ ID NO: 4) и VYAMG (SEQ ID NO: 5); CDR2 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из SIGSSGGQTKYADSVKVG (SEQ ID NO: 6) и SIGSSGGPTKYADSVKVG (SEQ ID NO: 7); и CDR3 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из LSTGELY (SEQ ID NO: 8), LSIRELV (SEQ ID NO: 9), LSIVDSY (SEQ ID NO: 10), LSLGDSY (SEQ ID NO: 11) и LAIGDSY (SEQ ID NO: 12); а LC содержит: CDR1 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 13), CDR2 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности GDSQRPS (SEQ ID NO: 14), и LC CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности CSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 15).

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит (1) переменную область легкой цепи, содержащую CDR L1, CDR L2 и CDR L3, и (2) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR H1, CDR H2 и CDR H3, причем указанная CDR L1 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем две аминокислотные замены относительно последовательности TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 13), указанная CDR L2 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем одну аминокислотную замену относительно последовательности GDSERPS (SEQ ID NO: 16), указанная CDR L3 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем одну аминокислотную замену относительно последовательности SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 17), указанная CDR H1 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем одну аминокислотную замену относительно последовательности, выбираемой из группы, состоящей из TYAMG (SEQ ID NO: 18),

DYAMG (SEQ ID NO: 19) и NYAMG (SEQ ID NO: 20), указанная CDR H2 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем две аминокислотные замены относительно последовательности, выбираемой из группы, состоящей из SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO: 21), SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 22), SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO: 23) и SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO: 24), и указанная CDR H3 имеет аминокислотную последовательность, имеющую не более чем одну аминокислотную замену относительно последовательности LAIGDSY (SEQ ID NO: 25).

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (HC) иммуноглобулина и последовательность переменного домена легкой цепи (LC) иммуноглобулина, причем: HC содержит: CDR1 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности GFTFSNYGMV (SEQ ID NO: 26), CDR2 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности YroSDGDNTYYRDSVKG (SEQ ID NO: 27), и CDR3 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности GIVRPFLY (SEQ ID NO: 28); а LC содержит: CDR1 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности KSSQSLVGASGKTYLY (SEQ ID NO: 29), CDR2 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности LVSTLDS (SEQ ID NO: 30), и LC CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности LQGTHFPHT (SEQ ID NO: 31).

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (HC) иммуноглобулина и последовательность переменного домена легкой цепи (LC) иммуноглобулина, причем: HC содержит: CDR1 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности SYGIS (SEQ ID NO: 32), CDR2 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности EYPRSGNTYYNEKFKG (SEQ ID NO: 33), CDR3 HC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из SEQ ID NO: 34-50; а LC содержит: CDR1 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности KASDHINWLA (SEQ ID NO: 51), CDR2 LC, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности GATSLET (SEQ ID NO: 52), и LC CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, выбираемой из группы, состоящей из SEQ ID NO: 53-57.

Таблица 3. Аминокислотные последовательности CDR антагониста FcRn

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность	CDR
4	EYAMG	CDR1 HC
5	VYAMG	CDR1 HC
6	SIGSSGGQTKYADSVKG	CDR2 HC
7	SIGSSGGPTKYADSVKG	CDR2 HC
8	LSTGELY	CDR3 HC
9	LSIRELV	CDR3 HC
10	LSIVDSY	CDR3 HC
11	LSLGDSY	CDR3 HC
12	LAIGDSY	CDR3 HC
13	TGTGSDVGSYNLVS	CDR1 LC
14	GDSQRPS	CDR2 LC
15	CSYAGSGIYV	LC CDR3
16	GDSERPS	CDR2 LC
17	SSYAGSGIYV	LC CDR3
18	TYAMG	CDR1 HC
19	DYAMG	CDR1 HC
20	NYAMG	CDR1 HC
21	SIGSSGAQTRYADS	CDR2 HC
22	SIGASGSQTRYADS	CDR2 HC
23	SIGASGAQTRYADS	CDR2 HC
24	SIGASGGQTRYADS	CDR2 HC
25	LAIGDSY	CDR3 HC
26	GFTFSNYGMV	CDR1 HC
27	YIDSDGDNTYYRDSVKG	CDR2 HC
28	GIVRPFLY	CDR3 HC
29	KSSQSLVGASGKTYLY	CDR1 LC
30	LVSTLDS	CDR2 LC
31	LQGTHFPHT	LC CDR3
32	SYGIS	CDR1 HC

33	EIYPRSGNTYYNEKFKG	CDR2 HC
34	STTVSPADF	CDR3 HC
35	STTVSPPI	CDR3 HC
36	STTVSPPAH	CDR3 HC
37	STTVAPPRL	CDR3 HC
38	STTVHPDRN	CDR3 HC
39	STTVSPPAL	CDR3 HC
40	STTVHPDHN	CDR3 HC
41	STTVSPPHL	CDR3 HC
42	STTVAPPPL	CDR3 HC
43	STTVAPPGH	CDR3 HC
44	STTVSPPRV	CDR3 HC
45	STTVSPPL	CDR3 HC
46	STTVAPPAH	CDR3 HC
47	STTVRPPGI	CDR3 HC
48	STTVSAPGV	CDR3 HC
49	STTVXPPXX	CDR3 HC
50	STTVXXXXX	CDR3 HC
51	KASDHINNWLA	CDR1 LC
52	GATSLET	CDR2 LC
53	QQYWSTPYT	LC CDR3
54	NTYGNNPHT	LC CDR3
55	HQYYNTPYT	LC CDR3
56	QYYSTPYT	LC CDR3
57	QYYSTPYT	LC CDR3

iii) Другие модификации Fc

В некоторых вариантах осуществления антагониста FcRn согласно изобретению могут содержать дополнительную модификацию Fc. Например, антагонист FcRn может содержать вариантную Fc-область, которая имеет измененную (например, увеличенную или уменьшенную) аффинность связывания с дополнительным рецептором Fc. Вариантная Fc-область может иметь измененную (например, увеличенную или уменьшенную) аффинность связывания для одного или нескольких рецепторов Fc γ , например, Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32), Fc γ RIIB (CD32), Fc γ RIIA (CD16a) и Fc γ RIIB (CD16b). Можно использовать любое средство распознавания изменения аффинности с дополнительным рецептором Fc предшествующего уровня техники. В некоторых вариантах осуществления изменяют аминокислотную последовательность вариантной Fc-области.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит неприродный аминокислотный остаток в одной или нескольких позициях, выбираемых из группы, состоящей из 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333 и 334 при нумерации согласно индексу ЕС, который представлен у Kabat. Необязательно, Fc-область может содержать неприродный аминокислотный остаток в дополнительных и/или альтернативных позициях, известных специалисту в данной области (см., например, патенты США №№ 5624821; 6277375; и 6737056; и публикации патентов PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 и WO 05/040217, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит по меньшей мере один неприродный аминокислотный остаток, выбираемых из группы, состоящей из 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R, 243W, 243L, 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y и 332A при нумерации согласно ин-

дексу ЕС, который представлен у Kabat. Необязательно, Fc-область может содержать дополнительный и/или альтернативные неприродные аминокислотные остатки, известные специалисту в данной области (см., например, патенты США №№ 5624821; 6277375; и 6737056; и публикации патентов PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 и WO 05/040217, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки).

Другие известные варианты Fc, которые можно использовать в антагонистах FcRn, раскрытых в данном документе, включают без ограничения те, что раскрыты в Ghetie et al. 1997, *Nat. Biotech.* 15: 637-40; Duncan et al. 1988, *Nature* 332: 563-564; Lund et al. 1991, *J. Immunol.* 147: 2657-2662; Lund et al. 1992, *Mol. Immunol.* 29: 53-59; Alegre et al. 1994, *Transplantation* 57: 1537-1543; Hutchins et al. 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 11980-11984; Jefferis et al. 1995, *Immunol. Lett.* 44: 111-117; Lund et al. 1995, *FASEB J.* 9: 115-119; Jefferis et al. 1996, *Immunol. Lett.* 54: 101-104; Lund et al. 1996, *J. Immunol.* 157: 4963-4969; Armour et al. 1999, *Eur. J. Immunol.* 29: 2613-2624; Idusogie et al. 2000, *J. Immunol.* 164: 4178-4184; Reddy et al. 2000, *J. Immunol.* 164: 1925-1933; Xu et al. 2000, *Клетка. Immunol.* 2000: 16-26; Idusogie et al. 2001, *J. Immunol.* 166: 2571-2575; Shields et al. 2001, *J Biol. Chem.* 276: 6591-6604; Jefferis et al. 2002, *Immunol. Lett.* 82: 57-65; Presta et al. 2002, *Biochem. Soc. Trans.* 30: 487-490); патентах США №№ 5624821; 5885573; 5677425; 6165745; 6277375; 5869046; 6121022; 5624821; 5648260; 6528624; 6194551; 6737056; 6821505; 6277375; публикации патента США № 2004/0002587 и PCT публикациях WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249 и WO 04/063351, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет гетеродимер, когда составляющие Fc-домены отличаются друг от друга. В данной области известны способы получения гетеродимеров Fc (см., например, US 8216805, который полностью включен в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область представляет одноцепочечную Fc-область, когда составляющие Fc-домены связаны вместе линкерным фрагментом. В данной области известны способы получения одноцепочечных областей Fc (см., например, US 20090252729A1 и US 20110081345A1, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит вариантную Fc-область, содержащую N-связанный гликан (например, в позиции ЕС 297). В этом случае можно увеличить аффинность связывания антагониста FcRn с CD16a путем изменения структуры гликана. В данной области хорошо известны изменения N-связанного гликана областей Fc. Например, было показано, что афукозилированные N-связанный гликаны или N-гликаны, имеющие расщепленную на две части GlcNAc структуру, демонстрируют повышенную аффинность с CD16a. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления N-связанный гликан является афукозилированным. Афукозилирование можно обеспечить с использованием любого известного в данной области средства. Например, антагонист FcRn можно экспрессировать в клетках с отсутствующей фукозилтрансферазой, таким образом, чтобы не добавлять фукозу к N-связанному гликану в позиции ЕС 297 вариантной Fc-области (см., например, US 8067232, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления N-связанный гликан имеет расщепленную на две части структуру GlcNAc. Расщепленную на две части структуру GlcNAc можно получить с использованием любого средства распознавания предшествующего уровня техники. Например, антагонист FcRn можно экспрессировать в клетках, экспрессирующих бета-4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnTIII), таким образом, чтобы добавлять расщепленный на две части GlcNAc к N-связанному гликану в позиции ЕС 297 вариантной Fc-области (см., например, US 8021856, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки). Дополнительно или альтернативно, изменения структуры N-связанного гликана также можно получить с помощью ферментативного средства *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит множество молекул-антагонистов FcRn, причем по меньшей мере 50% (необязательно, по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 95 или 99%) из множества молекул-антагонистов FcRn содержат вариантную Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент, содержащий фукозилированный N-связанный гликан в позиции ЕС 297.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит множество молекул-антагонистов FcRn, причем по меньшей мере 50% (необязательно, по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 95 или 99%) из множества молекул-антагонистов FcRn содержат вариантную Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент, содержащий N-связанный гликан, имеющий расщепленный на две части GlcNAc в позиции ЕС 297.

В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область не содержит N-связанный гликан. Этого можно добиться с использованием любого способа распознавания предшествующего уровня техники. Например, вариант Fc можно экспрессировать в клетке, которая не способна к N-связанному гликозилированию. Дополнительно или альтернативно, можно изменить аминокислотную последовательность варианта Fc для предотвращения или ингибирования N-связанного гликозилирования (например, за счет мутации NXT сиквона). Альтернативно, вариант Fc можно синтезировать во внеклеточной системе (например, синтезировать химически).

В некоторых вариантах осуществления молекулы-антагонисты FcRn можно модифицировать, на-

пример, путем ковалентного присоединения молекулы (например, связывающего или визуализирующего фрагмента) к антагонисту FcRn таким образом, чтобы ковалентное присоединение не препятствовало специфическому связыванию антагониста FcRn с FcRn. Например, но не в качестве ограничения, антагонист FcRn можно модифицировать путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации с помощью известных защитных блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn содержит вариантную Fc-область, связанную с удлинителем времени полураспада. В рамках настоящего изобретения термин "удлинитель времени полураспада" относится к любой молекуле, которая при связывании с антагонистом FcRn, раскрытым в данном документе, увеличивает время полураспада антагониста FcRn. Любой удлинитель времени полураспада может быть связан (или ковалентно или нековалентно) с антагонистом FcRn. В некоторых вариантах осуществления удлинитель времени полураспада представляет полиэтиленгликоль или человеческий сывороточный альбумин. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn связывают со связывающей молекулой, которая специфически связывается с удлинителем времени полураспада, имеющимся у субъекта, таким как переносимая кровью молекула или клетка, например, сывороточный альбумин (например, человеческий сывороточный альбумин), IgG, эритроциты и т.д.

IV. Способы лечения генерализованной миастении гравис

В одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения генерализованной миастении гравис у субъекта. Эти способы обычно включают введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn. В настоящем раскрытии также представлен выделенный антагонист FcRn для использования при лечении генерализованной миастении гравис у субъекта. Кроме того, в настоящем раскрытии представлено применение выделенного антагониста FcRn для изготовления лекарственного препарата для использования при лечении генерализованной миастении гравис у субъекта.

Введение дозы и путь введения

Как показано в данном документе, схема введения множества повторных доз неожиданно превосходит разовую дозу. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту по меньшей мере два раза за 22 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 дней. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 3 дня. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 7 дней. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту каждые 7 дней в течение 22 дней (то есть, в 1, 8, 15 и 22 день).

Как показано в данном документе, введение антагониста FcRn субъекту в дозе между приблизительно 1 и приблизительно 200 мг/кг является неожиданно эффективным. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе между приблизительно 1 и приблизительно 200 мг/кг (например, между 1 и 200 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 1, 2, 10, 20, 25, 70 или 200 мг/кг (например, 1, 2, 10, 20, 25, 70 или 200 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 5 мг/кг (например, 5 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг (например, 10 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 20 мг/кг (например, 20 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 25 мг/кг (например, 25 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе, выбираемой из группы, состоящей из приблизительно 150, 300, 450, 600, 750, 900, 1050 и 1200 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в количестве приблизительно 150 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в количестве приблизительно 300 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 450 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту каждые 7 дней в течение 22 дней (то есть, в 1, 8, 15 и 22 день).

Так как миастения гравис представляет собой хроническое заболевание, в некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере одну дополнительную дозу антагониста FcRn. Например, одну или несколько дополнительных доз антагониста FcRn можно вводить субъекту еженедельно, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 12 недель или по графику, промежуточному относительно любого из упомянутых выше. График введения доз можно регулировать на основании клинических симптомов.

Так как миастения гравис представляет собой хроническое заболевание, в некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере одну дополнительную дозу антагониста FcRn. Напри-

мер, одну или несколько дополнительных доз антагониста FcRn можно вводить субъекту по необходимости в зависимости от клинических симптомов. Таким образом, лечащий врач или субъект может подбирать введение дозы по потребности отдельного субъекта.

Антагонист FcRn можно вводить субъекту с помощью любого средства. Способы введения включают, но без ограничения, внутривенный, подкожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривнутрибрюшинный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить, например, путем инфузии или болюсной инъекции. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту внутривенно, а одну или несколько последующих доз вводят подкожно.

В различных вариантах осуществления антагонист FcRn вводят по мультифазной схеме введения дозы. Например, в различных вариантах осуществления мультифазная схема введения дозы содержит первую фазу и вторую фазу. В некоторых вариантах осуществления первой фазой является фаза индукции, которая включает в себя введение субъекту 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1-10 недель, например, 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления дозы фазы индукции вводят приблизительно по 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дозы фазы индукции вводят внутривенно. Фазу индукции заканчивают при введении первой дозы антагониста FcRn в фазе поддержания.

В некоторых вариантах осуществления фаза индукции продолжается в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. В некоторых вариантах осуществления эта фаза продолжается между 2 и 6 неделями. В некоторых вариантах осуществления фаза индукции продолжается в течение 5 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления доза, получаемая на любой неделе, выше, чем на предыдущей неделе. В других вариантах осуществления доза остается одинаковой на протяжении ряда недель, а затем ее увеличивают. В некоторых вариантах осуществления доза остается одинаковой в течение первых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 недель, а затем ее увеличивают. В некоторых вариантах осуществления доза остается одинаковой в течение первых 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления второй фазой является фаза поддержания, которая включает в себя введение субъекту между 50 и 500 мг (например, 150 или 300 мг) один раз каждую одну или две недели в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель, 26 недель или до тех пор, пока сохраняется миастения гравис. В других вариантах осуществления фаза поддержания включает в себя введение субъекту антагониста FcRn между 50 и 500 мг (например, 150 или 300 мг) один раз каждые две недели в течение 2 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 12 месяцев, 2 лет, трех лет, 4 лет, 5 лет или в течение оставшегося времени жизни субъекта. В других вариантах осуществления фаза поддержания включает в себя подкожное (s.c.) введение антагониста FcRn приблизительно по 50-500 мг (например, 150 или 300 мг) два раза в месяц (раз в две недели) после завершения фазы индукции. В некоторых вариантах осуществления фаза поддержания включает в себя введение субъекту антагониста FcRn по необходимости в зависимости от клинических симптомов. Таким образом, лечащий врач или субъект может подбирать введение дозы по потребности отдельного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления фаза поддержания может продолжаться в течение от 6 недель и до конца жизни субъекта. Согласно другим вариантам осуществления фаза поддержания продолжается в течение 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 недель или более. В других вариантах осуществления фаза поддержания продолжается в течение более чем 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182 недель. Согласно другим вариантам осуществления фаза поддержания продолжается в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 или более лет. В некоторых вариантах осуществления фаза поддержания продолжается в течение оставшейся жизни субъекта.

В некоторых вариантах осуществления мультифазная схема введения дозы содержит фазу "уменьшения", в которой дозу антагониста FcRn уменьшают с каждой последующей дозой. Фаза уменьшения может наступать после того, как у субъекта проявится улучшение одного или нескольких симптомов MG. В некоторых вариантах осуществления эта фаза уменьшения может включать в себя заместительную терапию, отличную от антагониста FcRn (например, стероидную терапию, IVIg или плазмообмен).

В некоторых вариантах осуществления мультифазная схема введения дозы содержит фазу "возобновления". Фаза возобновления может наступать после прекращения лечения субъекта антагонистом FcRn в течение продолжительного периода времени (например, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года или более) или после начала у субъекта (но не полного завершения) фазы уменьшения. В некоторых вариантах осуществления эту фазу возобновления используют, когда пациента с MG нужно подвергнуть процедуре резервного лечения для поддержания стабильности клинической картины, и она включает в себя использование плазмообмена и/или введение дозы IVIg. В этой фазе после обмена плазмы вводят дозу антагониста FcRn для замещения потери лекарственного средства при плазмообмене. Согласно некоторым вариантам осуществления эта доза после резервного лечения составляет между 50 и 500 мг антагониста FcRn (например, 150 или 300 мг). Согласно некоторым вариантам осуществления эта доза после резервного лечения составляет приблизительно 150 мг. В другом варианте осуществления в этой фазе после

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 1 дозу вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 2 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 3 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1 последующую дозу вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 2 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 3 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько подкожных доз вводят с частотой, выбираемой из группы, состоящей из приблизительно ежедневно, приблизительно еженедельно, приблизительно раз в две недели и приблизительно ежемесячно.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз антагониста FcRn вводят в качестве повторного лечения, поддерживающей дозы или снижающей дозы.

Способы, раскрытые в данном документе, могут снизить уровни в сыворотке природных аутоантител, например, против AChR. Соответственно, в одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения субъекта с антителоопосредованным расстройством (например, аутоиммунным заболеванием, таким как генерализованная миастения гравис), причем способ включает введение субъекту эффективного количества композиции антагониста FcRn, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает уровень в сыворотке антител против ацетилхолинового рецептора (AChR). В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает уровень в сыворотке антител против MuSK. В некоторых вариантах осуществления введение выделенного антагониста FcRn снижает уровень в сыворотке антител против LRP4. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке антител снижается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходным уровнем в сыворотке по меньшей мере антител при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG снижается по меньшей мере от приблизительно на 25% до по меньшей мере приблизительно на 95% на 8, 15, 22, 29 или 36 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG снижается от по меньшей мере приблизительно на 50% до по меньшей мере приблизительно на 95% на 8, 15, 22, 29 или 36 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке по меньшей мере одного антитело против AChR снижается от по меньшей мере приблизительно на 50% до по меньшей мере приблизительно на 85% на 8, 15, 22, 29 или 36 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке антител против MuSK снижается от по меньшей мере приблизительно на 50% до по меньшей мере приблизительно на 85% на 8, 15, 22, 29 или 36 день. В некоторых вариантах осуществления уровень в сыворотке антител против LRP4 снижается от по меньшей мере приблизительно на 50% до по меньшей мере приблизительно на 85% на 8, 15, 22, 29 или 36 день.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту одновременно с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят субъекту последовательно с дополнительным терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления дозировку дополнительного терапевтического средства снижают в сочетании с лечением антагонистом FcRn. Это особенно полезно, когда дополнительным терапевтическим средством, подлежащим уменьшению, является кортикостероид.

Отбор пациентов

Способы согласно настоящему раскрытию особенно подходят для лечения генерализованной миастении гравис у субъекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы изобретения включают отбор пациента для лечения, у которого было диагностировано наличие генерализованной миастении гравис и/или проявляется один или несколько симптомов, связанных с генерализованной миастенией гравис. В некоторых аспектах раскрытия для лечения можно выбрать подгруппу популяции пациентов с генерализованной МG. Например, пациента можно выбрать по наличию одной или нескольких дополнительных характеристик. В некоторых вариантах осуществления у этих пациентов может проявляться одна или несколько характеристик, которые затрудняют их лечение по сравнению с общей популяцией пациентов с МG.

(а) Оценочные баллы

В некоторых вариантах осуществления у пациентов с МG может проявляться высокая степень нарушения, отражаемая с помощью одного или нескольких баллов оценки миастении гравис, выбираемой из группы, состоящей из количественной оценки миастении гравис (QMG), оценки жизнедеятельности при миастении гравис (MG-ADL), суммарной оценки миастении гравис (MGC), шкалы оценки качества жизни при миастении гравис по 15 пунктам (MGQoL15r) и оценки по 5 параметрам EuroQol (EQ-5D). В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG может быть оценка MG-ADL по меньшей мере 5. В некоторых вариантах осуществления общая оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20. В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG может быть оценка QMG по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления общая оценка QMG составляет по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30. В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG может быть оценка MGC по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления оценка MGC составляет по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или по меньшей мере 40. В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG может быть оценка MGQoL15r по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления оценка MGQoL15r, составляет по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG, выбранного для лечения, может проявляться обострение одного или нескольких симптомов МG в течение некоторого периода времени. В некоторых вариантах осуществления у пациента с МG может быть обострение одного или нескольких симптомов МG несмотря на стандартное лечение.

В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 1 балл. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 2 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 3 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 4 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 5 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 7 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 9 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MG-ADL составляет по меньшей мере 10 баллов.

В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 1 балл. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 2 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 3 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 4 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 5 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или

генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 7 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 9 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки QMG составляет по меньшей мере 10 баллов.

В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 1 балл. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 2 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 3 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 4 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 5 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 7 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 9 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGC составляет по меньшей мере 10 баллов.

В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 1 балл. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 2 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 3 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 4 балла. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 5 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 7 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 9 баллов. В некоторых вариантах осуществления имеется обострение миастении гравис или генерализованной миастении гравис, когда ухудшение оценки MGQoL15g составляет по меньшей мере 10 баллов.

(b) Аутоантитела

В других вариантах осуществления пациента с MG можно выбрать по присутствию или отсутствию одного или нескольких аутоантител. На самом деле, генерализованную MG можно разделить на разные подтипы на основании наличия конкретного аутоантитела.

В одном варианте осуществления пациента с MG выбирают как имеющего положительный результат на наличие аутоантител к ацетилхолиновому рецептору (AChR) ("AChR сероположительная" или "AChR-ассоциированная MG"). В некоторых вариантах осуществления пациента с AChR-ассоциированной MG выбирают как имеющего "двойной сероположительный" результат и на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR) и на антитела против мышечно-специфической тирозинкиназы (MuSK). В некоторых вариантах осуществления пациента с AChR-ассоциированной MG выбирают как имеющего сероположительный результат на AChR и серонегативный результат на MuSK. AChR-ассоциированная MG имеет бимодальную возрастную структуру заболеваемости с пиком у молодых людей в возрасте приблизительно 30 лет, а затем устойчивое увеличение заболеваемости с повышением возраста старше 50 лет (Heldal et al. "Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009; 73: 150-151).

В других вариантах осуществления пациента с MG выбирают как имеющего положительный результат на наличие аутоантител к рецептору MuSK ("MuSK сероположительная" или "MuSK-ассоциированная MG"). В некоторых вариантах осуществления MuSK-ассоциированного пациента с MG выбирают как имеющего серонегативный результат на AChR. Антитела против MuSK были обнаружены приблизительно у трети пациентов с AChR-ассоциированной MG (см. Niks et al. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 417-18). В других вариантах осуществления пациента с MG выбирают как имеющего сероположительный результат на AChR, сероположительный результат на MuSK и сероположительный результат на LRP4. Заболеваемость MuSK-ассоциированной MG оценивают как 0,3 пациента на миллион в год, с распространенностью 2,9 человек на миллион (Guptill et al. *Muscle Nerve* 2011, 44: 36-40).

В других вариантах осуществления пациентом с MG, которого выбирают для лечения, является "двойной серонегативный" пациент, у которого имеется серонегативный результат на наличие антител против AChR и антител против MuSK.

В некоторых вариантах осуществления двойной серонегативный пациент имеет положительный результат на наличие аутоантител к белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4) ("LRP4 сероположительная" или "LRP4-ассоциированная MG"). Антитела к LRP4 зарегистрированы у 19% серонегативных к AChR пациентов. Кроме того, эпидемиологические данные подтверждают, что частота LRP4-ассоциированной MG составляет половину от формы MUSK заболевания (Zisimopoulos et al. *Autoimmun Rev* 2013, 12: 924-30).

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на наличие аутоантител к агрину. В некоторых вариантах осуществления пациент также имеет сероположительный результат на AChR. В другом варианте осуществления пациент также имеет сероположительный результат на MuSK. В другом варианте осуществления пациент также имеет сероположительный результат на LRP4.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на наличие аутоантител к кортактину, белку, который действует после агрина/MuSK, содействуя агрегации AChR. В некоторых вариантах осуществления пациент также имеет сероположительный результат на AChR. В другом варианте осуществления пациент также имеет сероположительный результат на MuSK. В другом варианте осуществления пациент также имеет сероположительный результат на LRP4.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на наличие аутоантител к титину, белку, который сохраняет гибкость клеточной структуры. Наличие аутоантител к титину может служить в качестве полезного маркера для пациентов с тяжелой MG, которым требуется долгосрочная иммуносупрессия и которые не реагируют на тимэктомия.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на наличие аутоантител к рианодинному рецептору, который представляет собой белок кальциевого канала саркоплазматического ретикулума, который опосредует сокращение клеток мышц. Наличие аутоантител к рианодинному рецептору может также служить в качестве полезного маркера для тяжелой MG.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR и титин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, титин и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR и кортактин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, кортактин и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, кортактин и титин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, кортактин, титин и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR и агрин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин и титин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин, титин и рианодинный рецептор. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин и кортактин. В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин, кортактин и рианодинный рецептор.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR, агрин, кортактин и титин. В некоторых вариантах осуществления пациент с

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероположительный результат на AChR и сероотрицательный результат на MuSK, LRP4, агрин, кортактин и титин.

В некоторых вариантах осуществления пациент с MG, выбранный для лечения, имеет сероотрицательный результат на AChR, MuSK, LRP4, агрин, кортактин, титин и рианодиновый рецептор.

(с) Рефракторная MG

В некоторых вариантах осуществления способы изобретения используют для лечения субъектов, у которых отсутствует адекватная реакция или которые не могут переносить многие виды лечения миастении гравис или продолжают испытывать глубокую мышечную слабость и тяжелые симптомы болезни, которые ограничивают функцию после лечения существующими терапевтическими методами, такими как внутривенный иммуноглобулин (IVIg), плазмаферез, азатиоприн, нестероидные иммунодепрессанты, стероиды, ингибиторы холинэстеразы, иммуноадсорбция и экулизумаб.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, выбранного для лечения, имеется "рефракторная генерализованная миастения гравис". В некоторых вариантах осуществления характеристика рефракторной генерализованной миастении гравис является поражение субъектов или пациентов, у которых продолжается проявление выраженной генерализованной слабости или признаков и симптомов бульбарной формы миастении гравис на фоне получения текущего стандартного лечения миастении гравис, такого как лечение ингибитором холинэстеразы и лечение иммунодепрессантами (IST), или кому требуется постоянный плазмообмен или постоянный IVIg для поддержания стабильности клинической картины. В других вариантах осуществления характеристикой рефракторной генерализованной миастении гравис является поражение субъектов или пациентов, у которых продолжается проявление выраженной генерализованной слабости или признаков и симптомов бульбарной формы миастении гравис на фоне получения текущего стандартного лечения миастении гравис, такого как лечение ингибитором холинэстеразы и лечение иммунодепрессантами (IST), или кому требуется постоянный плазмообмен или постоянный IVIg для поддержания стабильности клинической картины. В рамках настоящего изобретения фраза "требуется постоянный плазмообмен" для поддержания стабильности клинической картины относится к использованию лечения пациента с помощью плазмообмена на постоянной основе для управления мышечной слабостью по меньшей мере каждые 3 месяца в течение последних 12 месяцев.

В рамках настоящего изобретения фраза "требуется постоянный IVIg" для поддержания стабильности клинической картины относится к использованию лечения пациента с помощью IVIg на постоянной основе для управления мышечной слабостью по меньшей мере каждые 3 месяца в течение последних 12 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления генерализованная миастения гравис не реагирует на стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления субъект не переносит стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления оценка QMG у субъекта составляет по меньшей мере 11 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления оценка MG-ADL у субъекта составляет по меньшей мере 5 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед введением выделенного антагониста FcRn в 1 день.

В некоторых вариантах осуществления субъект, выбранный для лечения (например, перед первым введением выделенного антагониста FcRn), имеет подтвержденный диагноз генерализованной MG. В отдельном варианте осуществления у субъекта имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5 баллов, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты. В отдельном варианте осуществления у субъекта имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации MGFA, а оценка QMG составляет по меньшей мере 11 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов. В отдельном варианте осуществления у субъекта имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации MGFA, а оценка MGC составляет по меньшей мере 10 баллов.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами. В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR). В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), и у

которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами. В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR). В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), и у которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется выраженная генерализованная слабость или признаки и симптомы бульбарной формы миастении гравис при получении лечения миастении гравис, включая лечение ингибиторами антихолинэстеразы и лечение иммунодепрессантами (IST). В других вариантах осуществления субъекту требуется постоянный плазмообмен или постоянный IVIg для поддержания стабильности клинической картины. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее было неудачное лечение по меньшей мере двумя иммуносупрессивными средствами или неудачное лечение по меньшей мере одним иммуносупрессивным средством, и ему требуется постоянный плазмообмен или IVIg.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (против AChR), и имеется выраженная генерализованная слабость или признаки и симптомы бульбарной формы миастении гравис при получении лечения миастении гравис, включая лечение ингибиторами антихолинэстеразы и лечение иммунодепрессантами (IST). В некоторых вариантах осуществления субъекту требуется постоянный плазмообмен или постоянный IVIg для поддержания стабильности клинической картины. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее было неудачное лечение по меньшей мере двумя иммуносупрессивными средствами или неудачное лечение по меньшей мере одним иммуносупрессивным средством, и ему требуется постоянный плазмообмен или IVIg.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (против AChR), и имеется выраженная генерализованная слабость или признаки и симптомы бульбарной формы миастении гравис при получении лечения миастении гравис, включая лечение иммунодепрессантами (IST). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется отрицательный результат на аутоантитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (против AChR), и имеется выраженная генерализованная слабость или признаки и симптомы бульбарной формы миастении гравис при получении лечения миастении гравис, включая лечение ингибиторами антихолинэстеразы и лечение иммунодепрессантами (IST). В некоторых вариантах осуществления субъекту требуется постоянный плазмообмен или постоянный IVIg для поддержания стабильности клинической картины. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее было неудачное лечение по меньшей мере двумя иммуносупрессивными средствами или неудачное лечение по меньшей мере одним иммуносупрессивным средством, и ему требуется постоянный плазмообмен или IVIg.

(d) Сопутствующие заболевания

В некоторых аспектах у выбранного пациента с MG может быть один или несколько симптомов заболевания или иные расстройства нежели MG. В иллюстративных вариантах осуществления у выбранного пациента с MG могут иметься органоспецифические или общие аутоиммунные заболевания, включая, но без ограничения, тимома, болезнь Хашимото, эритематозную волчанку и тиреоидит. Другие возможные сопутствующие заболевания включают тиреоидит, дыхательные инфекции, остеопороз, боковой амиотрофический склероз (ALS) и некоторые виды рака, такие как тимомы.

V. Иллюстративные Варианты Осуществления

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, с лечением за счет этого у субъекта MG, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты, выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В соответствии с этим аспектом также представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, с лечением за счет этого MG у субъекта, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диаг-

ноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В соответствии с этим аспектом также представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом:

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Аспектом изобретения является способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом:

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в фазе индукции имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В соответствии с этим аспектом также представлен выделенный антагонист FcRn для использования в способе лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в фазе индукции имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем

более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR).

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется положительная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), и у которого не удастся адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Например, в некоторых вариантах осуществления в изобретении представлен способ лечения генерализованной миастении гравис (MG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества выделенного антагониста FcRn, с лечением за счет этого MG у субъекта, при этом:

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеются антитела против AChR, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В качестве другого примера, в некоторых вариантах осуществления в изобретении представлен способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом:

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеются антитела против AChR, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

В качестве еще одного примера, в некоторых вариантах осуществления в изобретении представлен способ лечения генерализованной миастении гравис у субъекта, причем способ включает введение субъекту выделенного антагониста FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз выделенного антагониста FcRn в течение 1 месяца, с лечением за счет этого у субъекта генерализованной миастении гравис, при этом

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в фазе индукции имеется подтвержденный диагноз генерализованной MG, имеются антитела против AChR, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением выделенного антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем указанная вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при

этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

выделенный антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR).

Также в некоторых вариантах осуществления в соответствии с каждым из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления субъектом является взрослый человек с генерализованной миастенией гравис, у которого имеется отрицательная реакция на антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), и у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, которые не следует истолковывать как дополнительное ограничение. Содержание списка последовательностей, фигуры и все ссылки, патенты и опубликованные заявки на получение патента, приведенные на протяжении этой заявки, явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Пример 1. ARGX-113 (эфгартигимод)

ARGX-113 (эфгартигимод) представляет полученный из человеческого IgG1 Fc-фрагмент аллотипа за (вариантной Fc-области), который связывается с наномолярной аффинностью с человеческим FcRn. Аминокислотной последовательностью Fc-доменов ARGX-113 является SEQ ID NO: 2 (см. табл. 2). ARGX-113 охватывает IgG1 остатки D220-K447 (схема нумерации EC) и был модифицирован с помощью так называемого метода ABDEG™ (ABDEG™=антитело, которое усиливает распад IgG) (Vaccaro C et al. *Nat. Biotechnol.* 23(10): 1283-8 (2005)) для повышения его аффинности с FcRn и при физиологическом и кислом pH. Повышенная аффинность ARGX-113 с FcRn и при кислом и физиологическом pH приводит к конститутивной блокировке опосредованного FcRn рециклинга IgG.

С учетом важной роли рецептора FcRn в гомеостазе IgG ингибирование этой функции FcRn, которую обеспечивает ARGX-113, приводит к быстрому распаду эндогенных IgG, включая аутоантитела при стимулируемых IgG аутоиммунных заболеваниях, таких как миастения гравис.

Эта концепция была подтверждена в различных мышинных моделях заболевания вместе с фармакокинетическими/фармакодинамическими (PK/PD) исследованиями у макак-крабоедов с использованием либо ARGX-113, либо полноразмерного аналога mAb (HEL-ABDEG™). Challa DK et al. *MAbs* 5(5): 655-9(2013); Patel DA et al. *J. Immunol.* 187(2): 1015-22 (2011).

В мышинных моделях заболевания *in vivo* для ревматоидного артрита и рассеянного склероза явное улучшение оценки заболевания наблюдалось после лечения снабженными ABDEG™ молекулами. Это улучшение сопровождалось системным снижением уровней аутоантител.

Фармакокинетические и PD исследования у макак-крабоедов подтвердили свойства ARGX-113 по удалению антител на соответствующей животной модели. Однократная инфузия ARGX-113 приводила к снижению эндогенного IgG до 55% без изменения концентраций сывороточного альбумина, а также уровней IgM или IgA. Было доказано, что этот PD эффект более эффективен, чем IVIg, который считается стандартом лечения MG, и по скорости начала и по глубине PD эффекта. Повторное введение дозы может улучшить PD эффект до максимального снижения IgG на 75%.

Эти доклинические данные подтвердили дальнейшую разработку ARGX-113 для оценки его терапевтического потенциала при стимулируемых IgG аутоиммунных показаниях, включая миастению гравис.

Пример 2. Исследование ARGX-113 II Фазы у пациентов с генерализованной миастенией гравис

Для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики ARGX-113 (эфгартигимода) для лечения аутоиммунной MG с генерализованной мышечной слабостью провели рандомизированные, двойное слепое, с контролем плацебо многоцентровое исследование II фазы. Дизайн исследования представлен на фиг. 1.

Цели исследования включали оценку безопасности и переносимости ARGX-113; оценку клиниче-

ской эффективности ARGX-113 с использованием оценок MG-ADL, QMG, MGC и MGQoL15r; оценку PK ARGX-113; оценку PD маркеров (например, общего IgG, подтипов IgG и антител против AChR); и оценку иммуногенности ARGX-113.

Отвечающие критериям исследования пациенты имели подтвержденный диагноз аутоиммунной MG с генерализованной мышечной слабостью, отвечающий клиническим критериям для диагноза MG согласно определению II, III или IVa класса по клинической классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA). Диагноз был подтвержден положительным серологическим тестом на антитела против AChR перед скринингом и по меньшей мере 1 из следующих 3 тестов:

- (i) в анамнезе не соответствующий норме тест нервно-мышечной передачи, продемонстрированной с помощью одноволоконной электромиографии или повторяющейся стимуляции нервов;
- (ii) в анамнезе положительный тест на эдрофоний хлорид или
- (iii) продемонстрированное улучшение признаков MG на пероральные ингибиторы холинэстеразы при оценке лечащим врачом.

Для права на участие в исследовании также требовался общий балл MG-ADL ≥ 5 при скрининге и на исходном уровне, причем более чем 50% этого балла приходится на неотносящиеся к зрению пункты.

Двадцать четыре подходящих для исследования пациента рандомизировали в соотношении 1:1 для получения ARGX-113 (10 мг/кг) или плацебо в виде 4 инфузий, вводимых с интервалом в одну неделю в течение трех недель в дополнение к стандарту лечения (SoC). Общая доза на одну инфузию ARGX-113 была ограничена 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 120 кг. SoC для пациента была стабильная доза и применение своего лечения MG перед включением в исследование. Допустимый SoC для лечения MG в этом исследовании включало азатиоприн (AZA), другие нестероидные иммунодепрессанты (NSID: например, метотрексат, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил и циклофосфамид), стероиды, а также ингибиторы холинэстеразы. Пациенты должны были получать стабильную дозу своего лечения MG перед рандомизацией.

ARGX-113 (поставляемый в виде стерильного, бесцветного, прозрачного концентрированного раствора для внутривенного введения в готовой форме 25 мМ натрия фосфата, 100 мМ натрия хлорида и 150 мМ L-аргинина гидрохлорида, (pH 6,7) с 0,02% (м/о) полисорбата 80) или соответствующее плацебо вводили посредством внутривенной (IV) инфузии (общий объем 250 мл) в течение периода 2 ч в 1 день (1 посещение), 8 ± 1 (3 посещение), 15 ± 1 (5 посещение) и 22 ± 1 (7 посещение). В конце 3-недельного периода лечения у пациентов начинался 8-недельный период наблюдения.

Период лечения

- Во все дни введения дозы (1, 3, 5 и 7 посещения) проводили следующие оценки и этапы: MGQoL15r, MG-ADL, QMG и MGC перед введением ARGX-113;
- Взятие образца крови для оценки PD маркеров (общего IgG, подтипов IgG и антител против AChR);
- Взятие образца крови до введения дозы для PK оценки;
- Введение ARGX-113 (10 мг/кг) или плацебо и
- Взятие образца крови после введения дозы для PK оценки.

Период наблюдения

Период наблюдения включал оценки в 8 посещение - 16 посещение. Проводили следующие оценки в 9, 10, 11, 12, 14 и 16 посещения:

MGQoL15r, MG-ADL, QMG и MGC и

Взятие образца крови для PK (не в 14 и 16 посещения) и PD (общий IgG, подтипы IgG и антитела против AChR).

Кроме того, следующие оценки проводили в 13 и 15 посещения:

Взятие образца крови для PD оценок (общий IgG, подтипы IgG и антитела против AChR).

Анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием системы статистического анализа (SAS®), (SAS Institute, Cary, NC, USA) версия 9,2 или выше.

Анализ клинических параметров

Собрали сводки и списки данных для показателей жизнедеятельности, гематологии, клинической химии и лабораторных анализов мочи, ЭКГ и результатов физического обследования. Соответствующие данные обобщали для наблюдаемого значения при каждой запланированной оценке и для соответствующего изменения от исходного уровня.

Анализ данных, полученных в результате оценок (MG-ADL, QMG, MGC и MGQoL15r), был основан на анализе с полной выборкой. Оценивали фактический балл, изменение от исходного уровня и максимальное снижение от исходного уровня.

Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем по шкалам оценки эффективности проводили с использованием анализа повторных измерений в смешанной модели (MMRM) от 1 посещения до 16 посещения. В качестве случайного эффекта модели включали фиксированное лечение, исходный балл и пациента. Использовали соответствующую ковариационную структуру. Для каждого дня посещения ARGX-113 сравнивали с плацебо и среднеквадратичными значениями на основе модели для эффектов

лечения, 95% CI и р-значения рассчитывали для сравнения лечения и между ними.

Анализ фармакокинетических параметров

Фармакокинетические анализы проводили на основе PK популяции (рандомизированных пациентов, у которых имелось по меньшей мере одно значение концентрации в плазме, доступное для ARGX-113). Концентрации в плазме ARGX-113 в каждый момент времени взятия проб анализировали с помощью следующей сводной статистики: среднее арифметическое, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, SD, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, минимальное, медианное, максимальное значение, количество наблюдений и количество наблюдений \geq нижний предел количественного определения (LLOQ).

Средние геометрические концентрации в плазме в зависимости от времени протокола роказаны по пациенту как на линейной, так и на логарифмической шкале, соответственно.

Следующую сводную статистику оценивали для всех PK параметров за исключением t_{max} : Среднее, GCV, среднее арифметическое, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, SD, рассчитанное с использованием нетрансформированных данных, минимальное, медианное, максимальное значение и количество наблюдений.

Следующую сводную статистику оценивали для PK параметров t_{max} : количество наблюдений, медианное, минимальное и максимальное значение.

Анализ фармакодинамических параметров

Непрерывные PD параметры обобщали с помощью описательной статистики, включая среднее геометрическое. Фармакодинамические параметры включали общий IgG, подтипы IgG и антитела против AChR.

Анализ антител против лекарственного средства (ADA)

Оценивали частоту и процентное значение ответа ADA. Данные ответа ADA обобщали в виде пропорций наряду с их 95% CI с использованием точного критерия отдельно для каждого лечения.

Результаты

Результаты этого исследования были весьма благоприятны и продемонстрировали полезность ARGX-113 для лечения генерализованной миастении гравис.

Пациенты в группе лечения ARGX-113 и группе плацебо имели исходные характеристики заболевания, показанные в табл. 4.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов II фазы исследования

	Плацебо (N=12)	ARGX-113 (N=12)
Исходная оценка QMG (среднее \pm SD)	11,8 \pm 5,4	14,5 \pm 6,3
Исходная оценка MG-ADL (среднее \pm SD)	8,0 \pm 2,2	8,0 \pm 3,0
Исходная оценка MGC (среднее \pm SD)	14,5 \pm 4,5	16,7 \pm 8,7
Исходная оценка MGQoL (среднее \pm SD)	14,5 \pm 6,1	19,7 \pm 5,7
Ингибитор Ацетилхолинэстеразы N (%)	11 (91,7%)	12 (100,0%)
Кортикостерониды N (%)	5 (41,7%)	8 (66,7%)
Иммунодепрессанты N (%)	2 (16,7%)	9 (75,0%)

PK параметры были очень похожи у всех получавших эфгартигимод пациентов, без накопления (среднее геометрическое $R_{ac}=0,9360$) после каждой инфузии и с PK параметрами после последней инфузии, сходными с параметрами после первой инфузии (фиг. 7A). концентрации эфгартигимода в сыворотке все еще можно было количественно определить у всех пациентов через 21-28 дней после последней инфузии. C_{max} при 1 посещении составляла 187 ± 58 мкг/мл при t_{max} $2,37 \pm 0,165$ ч, а $t_{1/2,\lambda z}$ составляло $117,4$ ч (то есть, $4,89$ дня) $\pm 18,84$ ч (все значения представляют среднее значение \pm SD).

Снижение общего IgG в сыворотке примерно на 40% по сравнению с исходным уровнем было достигнуто в первую неделю (после первой дозы) (фиг. 7B). Это снижение дополнительно увеличилось до среднего максимального значения 70,7% после последующих доз. Уровни IgG оставались сниженными на 50% или более в течение приблизительно 3 недель. Через 8 недель после последней инфузии наблюдалось снижение общего уровня IgG на 20%. Это быстрое, существенное и устойчивое снижение наблюдалось во всех подтипах IgG (фиг. 8).

Снижение уровней IgG в сыворотке отражает наблюдаемое сильное снижение аутоантител против AChR, которые обычно относятся к подклассам IgG1 и IgG3 (фиг. 7C). Уже через 15 дней после первой инфузии у всех пациентов, кроме одного, было достигнуто приблизительно максимальное снижение уровня аутоантител против AChR на 40-70%, и этот пониженный уровень сохранялся до 29 дня после первой инфузии, после чего уровни аутоантител постепенно увеличивались, приближаясь к исходным уровням приблизительно через 8 недель после последней дозы.

Положительные титры антител против лекарственного средства (ADA) после введения дозы были

обнаружены у четырех из 12 пациентов, получавших ARGX-113, и у трех из 12 пациентов, получавших плацебо. В соответствии с результатами, полученными в фазе 1 исследования на здоровых добровольцах, большинство сигналов ADA у пациентов, получавших активное лечение, было чуть выше предела обнаружения анализа и обычно обнаруживали в ходе исследования только один или два раза. У одного пациента, получавшего активное лечение, положительные титры ADA после введения дозы обнаруживали через две недели после последней инфузии, и эти титры могут иметь тенденцию к незначительному увеличению в ходе исследования. Положительные титры ADA после введения дозы не оказывали заметного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику эфгартигимода.

Анализ первичной конечной точки показал, что ARGX-113 является безопасным и хорошо переносился всеми пациентами, при этом большинство нежелательных явлений (АЕ) характеризуются как легкие и не связаны с исследуемым препаратом. О серьезных или серьезных АЕ не сообщалось. Наблюдаемый профиль безопасности и переносимости согласуется с 1 фазой исследования на здоровых добровольцах.

Измерения вторичной конечной точки, относящиеся к эффективности, показали, что лечение ARGX-113 привело к сильному клиническому улучшению по сравнению с плацебо в течение всей продолжительности исследования, измеренному с помощью всех четырех предварительно определенным оценкам клинической эффективности.

В частности:

Как показано на фиг. 9, 75% пациентов, получавших ARGX-113, имели клинически значимое и статистически значимое улучшение оценок MG-ADL (снижение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла) в течение периода по меньшей мере 6 недель подряд по сравнению с 25% пациентов, получавших плацебо ($p=0,0391$).

Клиническое преимущество в группе лечения ARGX-113 было максимальным к 1 неделе после введения последней дозы, достигая статистической значимости по сравнению с группой плацебо ($p=0,0356$) по оценке MG-ADL. Как показано на фиг. 10, наблюдалось увеличение дифференциации между группой, получавшей ARGX-113, по сравнению с плацебо с увеличением пороговых значений MG-ADL.

Пациенты в группе лечения показали быстрое начало улучшения заболевания с четким отрывом от плацебо через 1 неделю после первой инфузии.

Все пациенты в группе лечения показали быстрое и глубокое снижение уровней общего IgG, и было обнаружено, что улучшение заболевания коррелирует со снижением уровней патогенного IgG (против AChR).

Клиническое улучшение, оцениваемое по различным показателям эффективности (MG-ADL, QMG и MGC) и показателю качества жизни (MG-QoL15r), показало эволюцию во времени, которая согласуется с наблюдаемыми общими уровнями в сыворотке IgG и аутоантител против AChR (фиг. 11A). Для всех четырех показателей начальные эффекты были отмечены уже через 7 дней после первой инфузии. Максимальное снижение оценки произошло через 1-2 недели после последнего введения, что совпадает с максимальным PD эффектом. Это снижение достигло максимального среднего значения 5,7 балла (снижение на 39% от базового уровня) по шкале QMG, 4,4 балла (снижение на 55%) по шкале MG-ADL, 9,4 балла (снижение на 56%) по шкале MGC и 6 баллов (снижение на 31%) по MG-QoL15r; соответствующие значения плацебо составляли -2,1 балла (18%; QMG), -2,9 балла (36%; MG-ADL), -4,4 балла (30%; MGC) и -2,1 балла (14%; MG-QoL15r). Несмотря на небольшой размер группы пациентов, получавших эфгартигимод, статистическая значимость была достигнута для изменения показателя QMG, составляющего 3 балла, после первой инфузии (разницу оценивали с MMRM = -2,38; 95% CI [-4,63, -0,13] и $p=0,0394$), и статистическая значимость была достигнута через 29 и 36 дней для MG-ADL, совпадающей с максимальным снижением IgG (различия и значения p , соответственно, -2,05 [-3,95, -0,15], $p=0,0356$ и -2,08 [-4,12, -0,04], $p=0,0459$). Показатель MG-QoL15r изменился аналогичным образом (статистическая значимость на 22, 29 и 43-й день; различия и значения p соответственно -3,72 [7,41, -0,02], $p=0,0489$; -3,87 [-7,69, -0,05], $p=0,0475$ и -4,38 [-8,56, -0,20], $p=0,0407$).

В отличие от уровней IgG и аутоантител, которые к концу исследования возвращались к базовому уровню или приближались к нему, клинические показатели давали устойчивое улучшение на протяжении всего исследования. Через 78 дней после первой инфузии показатели QMG, MG-ADL и MGC все еще были снижены на 4,8, 3,5 и 7,1 балла соответственно. В этот момент показатель MG-QoL15r почти вернулся к исходному уровню.

По сравнению с довольно коротким конечным периодом полувыведения эфгартигимода (4,89 дня) клинические эффекты были длительными (в течение всего периода наблюдения, то есть через 8 недель после последнего введения эфгартигимода). Клиническое преимущество эфгартигимода первоначально коррелировало со снижением IgG, но увеличивалось даже после того, как уровень IgG вернулся к исходному уровню. Продолжительность клинического улучшения в группе, получавшей эфгартигимод, выгодно отличалась от относительно кратковременного эффекта плазмафереза (2-4 недели). В обоих подходах IgG и аутоантитела возвращаются к исходным уровням сравнимым образом, но продолжительность клинического эффекта явно различна. Плазмаферез удаляет большую часть сывороточных антител в один момент времени. В перерывах между сеансами плазмафереза IgG из ткани перераспределяется, и

сывороточный IgG снова увеличивается, что приводит к зигзагообразной картине уровней аутоантител и IgG в сыворотке, эфгартигимод показал непрерывное снижение уровней IgG в соответствии с пролонгированным действием после введения. Конечно, эфгартигимод является антителоподобным препаратом, который обладает пролонгированным режимом действия, что объясняет разницу с плазмаферезом.

Анализы пациентов, достигших терапевтического эффекта, проводили на 29 и 36 день, когда снижение IgG было максимальным (фиг. 11B). С уровнем снижения в любой момент больший процент пациентов, получавших эфгартигимод, имел клиническое улучшение по сравнению с плацебо. У некоторых пациентов, получавших эфгартигимод, наблюдалось точечное улучшение показателя MG-ADL ≥ 9 баллов, до 11 баллов, и показателя QMG ≥ 9 баллов и до 18 баллов, в то время как ни один из пациентов, получавших плацебо, не достиг этих уровней.

Таким образом, эти результаты демонстрируют быстрое и устойчивое улучшение оценки заболевания после лечения ARGX-113, что поддерживает дальнейшую разработку ARGX-113 в качестве возможного нового варианта заполнения существующего пробела лечения пациентов с MG.

Пример 3. III Фаза Исследования ARGX-113 у пациентов с обострением генерализованной миастении гравис

Для оценки эффективности, безопасности, качества жизни и влияния ARGX-113 на нормальную жизнедеятельность у пациентов с обострением генерализованной миастении гравис провели рандомизированное, двойное слепое, с контролем плацебо, многоцентровое исследование III Фазы.

Цели исследования включали оценку эффективности ARGX-113 в отношении тяжести заболевания, оцениваемой по изменению показателя QMG от исходного уровня к 29 дню; оценку эффективности ARGX-113 в отношении тяжести заболевания, оцениваемой по изменению показателя QMG от исходного уровня на 8, 15 и 22 день; оценку эффективности ARGX-113 в отношении тяжести заболевания, оцениваемой по изменению показателя MG-ADL и MGC от исходного уровня на 8, 15, 22 и 29 день; оценку эффективности ARGX-113 в отношении тяжести заболевания, оцениваемой по процентному изменению от исходного уровня QMG, MG-ADL и MGC на 8, 15, 22 и 29 день; оценку влияния ARGX-113 на уровень общего IgG; оценку влияния ARGX-113 на аутоантитела против AChR у AChR-положительных пациентов; оценку безопасности ARGX-113 и оценку влияния ARGX-113 на качество жизни, оцениваемого с помощью специального и общего инструмента оценки качества жизни.

У отвечающих критериям исследования пациентов имеется подтвержденный диагноз MG с генерализованной мышечной слабостью, отвечающий клиническим критериям для диагноза MG согласно определению для II, III, IVa или IVb класса по клинической классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA) с объективным ухудшением их симптомов (обострением), и которые, по мнению исследователя, могут подходить для резервного варианта лечения IVIg или PLEX или для временного применения или увеличения дозы стероидов или иммунодепрессантов. Подтверждение диагноза задокументировано и подтверждено:

- (i) не соответствующей норме нервно-мышечной передачей, продемонстрированной с помощью одноволоконной электромиографии или повторяющейся стимуляции нервов в анамнезе; или
- (ii) положительным тестом на эдрофоний хлорид в анамнезе; или
- (iii) продемонстрированным улучшением признаков MG при применении пероральных ингибиторов холинэстеразы по оценке лечащим врачом.

Для права на участие в исследовании также требуется значение QMG ≥ 11 баллов, причем не более чем 25% баллов приходится на глазные симптомы.

Х отвечающих критериям исследования пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения ARGX-113 (10 мг/кг) или плацебо в виде 4 инфузий, вводимых с интервалом в одну неделю в течение трех недель, в дополнение к стандарту лечения (SoC). SoC для пациента является стабильная доза и применение лечения MG перед включением в исследование. Допустимый SoC для лечения MG в этом исследовании включает азатиоприн (AZA), другие нестероидные иммунодепрессанты (NSID: например, метотрексат, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил и циклофосфамид), стероиды, а также ингибиторы холинэстеразы.

ARGX-113 (поставляемый в виде стерильного, бесцветного, прозрачного концентрированного раствора для внутривенного введения в готовой форме 25 мМ натрия фосфата, 100 мМ натрия хлорида и 150 мМ L-аргинина гидрохлорида, (pH 6,7) с 0,02% (м/о) полисорбата 80) или соответствующее плацебо вводят посредством внутривенной (IV) инфузии (общий объем 250 мл) в течение периода 2 ч в 1, 8, 15 и 22 день. В конце 3-недельного периода лечения пациенты переходят на 4-недельный период наблюдения во время, которого их лечат только SoC.

Оценки во время периода наблюдения проводят на 29, 36 и 50 день и включают параметры эффективности и безопасности.

Процедуры исследования, включая оценки конечных точек, необходимо проводить согласно графику проведения оценок. Ингибиторы холинэстеразы следует использовать по меньшей мере за 10 ч перед выполнением оценок эффективности при MG.

Анализ эффективности проводят в популяциях анализа с полной выборкой (FAS) и по протоколу

(PP).

Схематичное изображение дизайна исследования представлено на фиг. 12.

Оценки исследования включают изменение показателя QMG от исходного уровня (определяемого как показатель непосредственно перед первой дозой при 1 посещении) к 29 дню; изменение показателя QMG от исходного уровня к 8, 15 и 22 дню; изменение показателя MG-ADL и MGC от исходного уровня к 8, 15, 22 и 29 дню; процентное изменение от исходного уровня QMG, MG-ADL и MGC на 8, 15, 22 и 29 день; процентное значение пациентов, у которых имеется снижение показателя QMG по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22 и 29 день; процентное снижение (по сравнению с исходным уровнем) уровня общего IgG на 8, 15, 22 и 29 день; процентное снижение (по сравнению с исходным уровнем) аутоантител против AChR у AChR-положительных пациентов на 8, 15, 22 и 29 день; и процентное изменение показателя MGQoL15 и EQ-5D от исходного уровня к 8, 15, 22 и 29 дню.

Анализ данных

Первичная конечная точка, изменение показателя QMG от исходного уровня между группами на 29 день анализировали с использованием анализа повторных измерений в смешанной модели (MMRM).

Другие непрерывные переменные (MG-ADL, MGC, IgG, AChR, MGQoL15 и EQ-5D, либо в виде абсолютных значений, либо в виде процентного снижения/изменения) анализировали с использованием того же подхода, что и для QMG.

Провели альфа корректировку первичной конечной точки эффективности (изменение показателя QMG от исходного уровня к 29 дню) и следующих вторичных конечных точек: клинически значимое улучшение показателя QMG на 29 день (то есть, оценки процентного значения пациентов, имеющих снижение по меньшей мере 4 балла показателя QMG на 29 день), в сочетании с оценкой раннего начала изменения показателя QMG от исходного уровня. Для альфа корректировки использовали метод хохберга.

Двоичные переменные с повторяющимися измерениями в ходе исследования, такие как снижение QMG по меньшей мере на 4 балла, анализировали с использованием обобщенной линейной смешанной модели на основании логит-функции связи.

Основной анализ эффективности основан на всех рандомизированных пациентах с исходной оценкой после анализа Intent-to-Treatment (ITT), а первичную конечную точку также оценивают с использованием подмножества по протоколу (PP).

Пример 4. III Фаза Исследование ARGX-113 у пациентов с генерализованной миастенией гравис

Для оценки эффективности, безопасности и переносимости ARGX-113 у пациентов с генерализованной миастенией провели 26-недельное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы с контролем плацебо (исследование ADAPT).

На регистрацию имели право пациенты в возрасте по меньшей мере 18 лет с заболеванием II, III, IVa и IVb класса по оценке американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), показателем MG-ADL ≥ 5 и со стабильной дозой стандарта лечения (SoC), при условии, что у них не было одной или нескольких тяжелых инфекций, общий уровень IgG < 6 г/л и документировано отсутствие клинического ответа на PLEX (плазмаобмен). Пациенты, имеющие право на регистрацию, включали пациентов с серопозитивным ответом и пациентов с серонегативным ответом на антитела против AChR.

Стабильные требования к SoC до скрининга для включения в исследование включали (i) нестероидные иммунодепрессанты - при лечении в течение по меньшей мере 6 месяцев и без изменений дозы в течение последних 3 месяцев; (ii) стероиды - при лечении в течение по меньшей мере 3 месяцев и без изменений дозы в течение последнего месяца; и/или (iii) ингибиторы ацетилхолинэстеразы - при лечении стабильной дозой без увеличения дозы в течение последних 2 недель.

На фиг. 13 представлен дизайн исследования. 150 подходящих для исследования пациентов подвергли скринингу и рандомизировали 1:1 в группы получения либо ARGX-113, либо контроля плацебо. Во время исследования все пациенты оставались на лечении SoC. Затем пациенты в каждой группе исследования приступили к 8-недельному начальному циклу лечения, состоящему сперва из трехнедельного периода инфузии, а затем из пятинедельного периода наблюдения. При завершении 8-недельного начального цикла лечения, каждый пациент затем приступил к одной или нескольким последовательностям цикла лечения, причем каждая такая последовательность цикла лечения состоит сперва из периода между лечениями с переменной длиной в зависимости от определенной протоколом клинической необходимости, а затем из 8-недельного цикла лечения, причем последний снова состоит сперва из трехнедельного периода инфузии, а затем из пятинедельного периода наблюдения.

Пациенты в каждой группе исследования имели исходные данные для начала исследования и начальный цикл лечения (TC₁) продолжительностью 8 недель, в течение которого у каждого пациента было 9 посещений раз в неделю (V1-V9), причем ARGX-113 (инфузия 10 мг/кг в/в) или плацебо (инфузия в/в) вводили в каждый из V1 (1 день), V2 (8 день), V3 (15 день) и V4 (22 день) с последующим еженедельным посещением в течение 5 недель (V5-V9) без дальнейшего ARGX-113 или плацебо до достижения первичной конечной точки на 57 день, после чего пациенты входили во вторую фазу исследования, во время которой пациенты получали одну или несколько индивидуальных последовательностей последующих

циклов лечения. В каждой последовательности последующего цикла лечения пациенты не получали ни ARGX-113, ни плацебо в течение начального периода между циклами лечения с посещениями через неделю, а затем (при необходимости, исходя из клинических потребностей, определенных протоколом конкретного пациента - см. ниже) получали цикл лечения (TC_n) с еженедельными посещениями. Как и в начальном цикле лечения, описанном выше, цикл лечения в каждой последовательности цикла лечения состоял из установления базового уровня цикла лечения (TCB_n) в начале 9 еженедельных посещений пациента (V1-V9) в течение 8 недель, причем ARGX-113 (инфузия в/в 10 мг/кг) или плацебо (инфузия в/в) вводили при каждом из V1 (день x), V2 (день x+7), V3 (день x+14) и V4 (день x+21), затем еженедельные посещения в течение 5 недель (V5-V9) без дополнительного ARGX-113 или плацебо. Таким образом, циклы между лечениями адаптировали для каждого субъекта в соответствии с клинической потребностью, определенной протоколом. Затем за каждым TC_n следовала другая последовательность циклов лечения. Последовательность цикла лечения можно повторять столько раз, сколько необходимо в течение периода исследования, при условии, что последний цикл лечения начался не позднее 126 дня исследования. Таким образом, окончательный цикл лечения составит полные 8 недель. Конец исследования достигнут на 183 день для каждого пациента.

Каждый пациент мог быть выбран для получения нового цикла лечения ARGX-113 или плацебо при соответствии всем следующим критериям:

- (1) у пациента завершен предыдущий цикл лечения (8 недель);
- (2) у пациента имеется общая оценка MG-ADL ≥ 5 ;
- (3) цикл лечения может начаться не позднее 126 дня и может быть завершен в течение срока испытания (26 недель) и
- (4) в случае, если у пациента был ответ на MG-ADL в предыдущем цикле лечения, у пациента пропал ответ.

Пациента считали ответившим на лечение MG-ADL, если у пациента было уменьшение оценки MG-ADL ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем цикла лечения по меньшей мере в течение 4 последующих недель, причем первое из этих уменьшений произошло не позднее, чем через 1 неделю после последней инфузии. Таким образом, ответившего на лечение MG-ADL пациента можно идентифицировать только в течение 5-недельного периода наблюдения цикла лечения, даже если ответивший на лечение MG-ADL пациент сначала мог соответствовать требованию уменьшения оценки либо в течение 3-недельного периода лечения, либо в течение 5-недельного периода наблюдения цикла лечения.

Пациента считали ответившим на лечение QMG, если у пациента было уменьшение оценки QMG ≥ 3 балла по сравнению с исходным уровнем цикла лечения по меньшей мере в течение 4 последующих недель, причем первое из этих уменьшений произошло не позднее, чем через 1 неделю после последней инфузии. Таким образом, ответившего на лечение QMG пациента можно идентифицировать только в течение 5-недельного периода наблюдения цикла лечения, даже если ответивший на лечение QMG пациент сначала мог соответствовать требованию уменьшения оценки либо в течение 3-недельного периода лечения, либо в течение 5-недельного периода наблюдения цикла лечения.

Потерю ответа определяли как отсутствие уменьшения общей оценки MG-ADL ≥ 2 балла по сравнению с соответствующим исходным уровнем цикла лечения.

Клиническое ухудшение согласно протоколу определяли, как возникновение у пациента новых или ухудшение дыхательных симптомов/симптомов бульбарного синдрома или увеличение оценки MG-ADL отдельных не связанных со зрением пунктов по меньшей мере на 2 балла.

Резервное лечение было разрешено для пациентов, испытывающих клиническое ухудшение согласно протоколу MG, при условии, что лечащий врач полагал, что здоровье пациента находится под угрозой. Разрешенным резервным лечением были PLEX, IIVg, иммуноадсорбция и/или увеличение дозы стероидов. Пациентов, получавших резервное лечение, исключали из дальнейшего участия в исследовании.

Первичной конечной точкой для этого исследования было процентное значение ответивших на лечение MG-ADL пациентов в популяции пациентов, серопозитивных на антитела против AChR. Вторичными конечными точками для этого исследования были (i) процентное значение ответивших на лечение QMG пациентов в популяции пациентов, серопозитивных на антитела против AChR; (ii) процентное значение ответивших на лечение MG-ADL пациентов в общей популяции пациентов (серопозитивных и серонегативных на антитела против AChR); и (iii) продолжительность ответа на лечение.

Пример 5. Пролонгированное открытое исследование III Фазы ARGX-113 у пациентов с генерализованной миастенией гравис

Для дополнительной оценки безопасности и переносимости ARGX-113 у пациентов с генерализованной миастенией гравис провели дополнительное 26-недельное, однокрупное, открытое, многоцентровое исследование III Фазы (Исследование ADAPT+).

На фиг. 14 представлен дизайн исследования. Пациентов, отвечающих критериям исследования, отбирали (переводили) из групп ARGX-113 и плацебо в исследовании ADAPT. Все пациенты продолжали лечение SoC в течение исследования с указанной ниже корректировкой.

Пациенты из исследования ADAPT, описанного в примере 4, могли быть отобраны для перехода в

исследование ADAPT+, когда (i) они достигли конца посещения исследования на 26 неделе этого исследования, или если им потребовалось повторное лечение и 8-недельный цикл нельзя было завершить к 26 неделе (т.е. После 126 дня). Пациентов, которые получали резервное лечение или иным образом выбыли на ранних этапах из исследования или прекратили лечение в исследовании ADAPT, исключали из этого исследования. Вместе с исследованием ADAPT пациентов в этом последующем исследовании наблюдали в течение приблизительно 1 года, причем они получали несколько циклов лечения, при этом каждый цикл лечения включал 3-недельный период лечения, в течение которого пациенты получали 4 дозы в/в инфузии ARGX-113 по 10 мг/кг с последующим 5-недельным периодом наблюдения и/или периодом между курсами лечения, причем время между периодами лечения варьирует от пациента к пациенту в зависимости от индивидуальных клинических потребностей, определенных протоколом.

Каждого пациента можно было выбрать для получения нового цикла лечения ARGX-113 при соответствии всем следующим критериям:

(1) пациент имел общую оценку MG-ADL ≥ 5 баллов, причем более чем 50% баллов приходится на не связанные со зрением симптомы;

(2) у пациента было уменьшение общей оценки MG-ADL < 2 балла по сравнению с оценкой исходного уровня последнего цикла лечения в исследовании ADAPT (пример 4) в течение первого периода лечения в этом исследовании или по сравнению с исходным уровнем последнего периода лечения в течение всех последующих периодов лечения (TP_n) в этом исследовании (ADAPT+); и

(3) пациент завершил предыдущий период лечения.

SoC должен был оставаться стабильным до конца первого периода лечения (4 еженедельные дозы в течение 3 недель), и он должен был оставаться стабильным в течение каждого периода лечения. Однако, между периодами лечения снижение SoC допускалось в соответствии с медицинской практикой.

Резервное лечение было разрешено и определено как в исследовании ADAPT (пример 4).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения генерализованной миастении гравис (gMG) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества антагониста FcRn, с лечением за счет этого gMG у субъекта, в котором антагонист FcRn содержит вариантную Fc-область, где вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, каждый из которых содержит аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях EC 252, 254, 256, 433, 434 и 436 соответственно.

2. Способ по п.1, в котором аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

3. Способ по п.1, в котором аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

4. Способ по п.1, в котором антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

5. Способ по любому из пп.1-3, в котором Fc-домены вариантной Fc-области содержат N-связанный гликан в позиции EC 297.

6. Способ по любому из пп.1-3, в котором Fc-домены вариантной Fc-области содержат фукозилированный N-связанный гликан в позиции EC 297;

необязательно или альтернативно, в котором Fc-домены вариантной Fc-области содержат N-связанный гликан, имеющий расщепленный на две части GlcNAc в позиции EC 297.

7. Способ по любому из пп.1-3, в котором Fc-домены вариантной Fc-области содержат афукозилированный N-связанный гликан в позиции EC 297.

8. Способ по любому из пп.1-3, в котором антагонист FcRn содержит множество молекул-антагонистов FcRn, где по меньшей мере 50% из множества молекул-антагонистов FcRn содержат N-связанный гликан в позиции EC 297.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня;

необязательно, в котором антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 дня;

предпочтительно в котором антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 3 дня;

или в котором антагонист FcRn вводят субъекту с частотой один раз каждые 7 дней.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором антагонист FcRn вводят субъекту в дозе между приблизительно 1 и приблизительно 200 мг/кг;

необязательно, в котором антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 1, 2, 3, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 70, 100 или 200 мг/кг;

предпочтительно в котором антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг,

приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 25 мг/кг.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором антагонист FcRn вводят субъекту в дозе, выбираемой из группы, состоящей из приблизительно 150, 300, 450, 600, 750, 900, 1050 и 1200 мг;

предпочтительно, в котором антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг или приблизительно 450 мг.

12. Способ по любому из пп.9-11, в котором субъекту вводят по меньшей мере одну дополнительную дозу антагониста FcRn.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором антагонист FcRn вводят внутривенно;

или в котором антагонист FcRn вводят подкожно;

или в котором первую одну или несколько доз вводят субъекту внутривенно и при этом одну или несколько последующих доз вводят подкожно;

необязательно, в котором первые 1,2,3 или 4 дозы вводят субъекту внутривенно и при этом 1, 2, 3 или 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором антагонист FcRn вводят субъекту с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания.

15. Способ по п.14, в котором фаза индукции включает в себя введение 1, 2, 3, 4 или 5 доз приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг антагониста FcRn;

необязательно или альтернативно, в котором 1-5 доз фазы индукции вводят субъекту внутривенно.

16. Способ по п.14 или 15, в котором дозы фазы поддержания вводят по необходимости в зависимости от клинических симптомов субъекта;

необязательно или альтернативно, в котором дозы фазы поддержания вводят субъекту подкожно.

17. Способ по п.14 или 15, в котором 1 дозу, 2 дозы, 3 дозы или 4 дозы вводят субъекту внутривенно, а 1, 2, 3 или 4 последующие дозы вводят субъекту подкожно.

18. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что антагонист FcRn вводят субъекту в дозе 10 мг/кг.

19. Способ по п.18, в котором антагонист FcRn вводят субъекту внутривенно.

20. Способ по п.18 или 19, в котором антагонист FcRn вводят субъекту еженедельно в течение 4 недель.

21. Способ по любому из пп.14-20, в котором одну или несколько доз антагониста FcRn вводят в качестве повторного лечения, поддерживающей дозы или снижающейся дозы.

22. Способ по любому из пп.14-20, в котором фаза поддержания включает введение дозы антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w) впоследствии.

23. Способ по любому из пп.14-20, в котором фаза поддержания включает один или более циклов по мере необходимости в зависимости от клинической необходимости впоследствии, причем каждый цикл включает введение субъекту примерно 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1 месяца.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором антагонист FcRn вводят субъекту одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством;

необязательно, в котором дозировку дополнительного терапевтического средства снижают в сочетании с лечением антагонистом FcRn.

25. Способ по любому из пп.1-24, в котором введение антагониста FcRn лечит одно или несколько обострений gMG или в котором введение антагониста FcRn снижает проявление одного или нескольких клинических симптомов gMG, выбираемых из группы, состоящей из утомления или слабости глазных мышц, утомления или слабости скелетных мышц, утомления или слабости дыхательных мышц, инвалидирующего утомления, невнятной речи, удушья, нарушения глотания, задвоения или нечеткости зрения, требующей помощи неподвижности, одышки и дыхательной недостаточности;

необязательно, в котором антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня.

26. Способ по любому из пп.1-25, в котором введение антагониста FcRn улучшает один или несколько показателей терапевтической оценки у субъекта, выбираемых из группы, состоящей из количественной оценки миастении гравис (QMG), оценки жизнедеятельности при миастении гравис (MG-ADL), суммарной оценки миастении гравис (MGC), шкалы оценки качества жизни при миастении гравис по 15 пунктам (MGQoL15r) и оценки по 5 параметрам EuroQoL (EQ-5D).

27. Способ по п.26, в котором оценка по меньшей мере по одной шкале, выбираемой из группы, состоящей из QMG, MG-ADL, MGC, MGQoL15r и EQ-5D улучшается по меньшей мере на один балл на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой при измерении с использованием одинаковой шкалы перед введением антагониста FcRn в 1 день.

28. Способ по п.27, в котором оценка QMG повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день;

необязательно, в котором оценка QMG снижается по меньшей мере на 3 балла или по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой QMG при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день.

29. Способ по п.27, в котором оценка MG-ADL повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравне-

нию с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день;

необязательно, в котором оценка MG-ADL снижается по меньшей мере на 2 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MG-ADL при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день.

30. Способ по п.27, в котором оценка MGC повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день;

необязательно, в котором оценка MGC снижается по меньшей мере на 4 балла или по меньшей мере на 5 баллов на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGC при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день.

31. Способ по п.27, в котором оценка MGQoL15г повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15г при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день;

необязательно, в котором оценка MGQoL15г снижается по меньшей мере на 3 балла или по меньшей мере на 4 балла на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой MGQoL15г при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день.

32. Способ по п.27, в котором балл EQ-5D повышается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходной оценкой EQ-5D при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день.

33. Способ по любому из пп.1-32, в котором введение антагониста FcRn снижает уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела, выбираемого из группы, состоящей из общего IgG в сыворотке, антитела против ацетилхолинового рецептора (AChR), антитела против MuSK и антитела против LRP4.

34. Способ по п.33, в котором антагонист FcRn вводят субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 раза за 22 дня и в котором уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается на 8, 15, 22, 29 или 36 день по сравнению с исходным уровнем в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела при измерении перед введением антагониста FcRn в 1 день;

необязательно, в котором уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается по меньшей мере приблизительно на 25% на 8, 15, 22, 29 или 36 день;

или в котором уровень в сыворотке по меньшей мере одного IgG антитела снижается по меньшей мере приблизительно на 50% на 8, 15, 22, 29 или 36 день.

35. Способ по любому из пп.1-34, в котором оценка QMG у субъекта составляет по меньшей мере 11 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед первым введением антагониста FcRn.

36. Способ по любому из пп.1-35, в котором оценка MG-ADL у субъекта составляет по меньшей мере 5 баллов, причем доля глазных симптомов составляет не более чем 25% общего числа пунктов при измерении перед первым введением антагониста FcRn.

37. Способ по любому из пп.1-36, в котором у субъекта перед первым введением антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз gMG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты.

38. Способ по любому из пп.1-37, в котором субъект одновременно получает стандартное лечение миастении гравис.

39. Способ по любому из пп.1-38, в котором gMG является рефракторная gMG.

40. Способ по любому из пп.1-39, в котором gMG не реагирует на стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба;

или в котором субъект не переносит стандартное лечение миастении гравис, выбираемое из группы, состоящей из внутривенного иммуноглобулина (IVIg), плазмафереза, азатиоприна, нестероидных иммунодепрессантов, стероидов, ингибиторов холинэстеразы, иммуноадсорбции и экулизумаба;

или в котором у субъекта имеется выраженная генерализованная слабость или признаки и симптомы бульбарной формы миастении гравис при получении лечения миастении гравис, включая лечение ингибиторами антихолинэстеразы и лечение иммунодепрессантами, а для поддержания стабильности клинической картины требуется длительное замещение плазмы или длительный IVIg.

41. Способ по любому из пп.1-40, в котором у субъекта имеется положительный результат на ауто-антитела, связывающиеся с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (против AChR).

42. Способ по любому из пп.1-40, в котором у субъекта имеется отрицательный результат на ауто-антитела против AChR.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором субъектом является человек;

необязательно, в котором субъектом является взрослый человек.

44. Способ по п.1, в котором

у субъекта перед первым введением антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз gMG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов

приходится на не относящиеся к зрению пункты,

антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

45. Способ по п.1, в котором субъекту вводят антагонист FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая дозу антагониста FcRn каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые три недели (q3w) или каждые 4 недели (q4w), при этом

у субъекта перед первым введением антагониста FcRn имеется подтвержденный диагноз gMG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

46. Способ по п.1, в котором субъекту вводят антагонист FcRn с использованием разделенной на фазы схемы введения доз, причем фаза индукции содержит приблизительно 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1 месяца, за которой следует фаза поддержания, содержащая по мере необходимости один или несколько циклов на основании клинической необходимости, причем каждый цикл включает введение субъекту приблизительно 1-5 доз антагониста FcRn в течение 1 месяца, при этом:

у субъекта перед первым введением антагониста FcRn в фазе индукции имеется подтвержденный диагноз gMG, имеется заболевание II-IVa класса согласно системе классификации американского фонда исследования миастении гравис (MGFA), а оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

у субъекта перед первым введением антагониста FcRn в любом цикле фазы поддержания оценка MG-ADL составляет по меньшей мере 5, причем более 50% баллов приходится на не относящиеся к зрению пункты,

антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2, и

антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг.

47. Способ по любому из пп.44-46, в котором субъектом является взрослый человек с gMG; необязательно, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

48. Способ по любому из пп.44-47, в котором субъектом является взрослый человек с gMG, у которого имеется положительный результат на аутоантитела против AChR;

необязательно, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

49. Способ по любому из пп.44-47, в котором субъектом является взрослый человек с gMG, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела против AChR;

необязательно, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

50. Способ по любому из пп.44-48, в котором субъектом является взрослый человек с gMG, у которого имеется положительный результат на аутоантитела против AChR и положительный результат на аутоантитела, связывающиеся с мышечно-специфической киназой (против MuSK);

необязательно, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

51. Способ по любому из пп.44-48, в котором субъектом является взрослый человек с gMG, у которого имеется отрицательный результат на аутоантитела против AChR, и отрицательный результат на аутоантитела против MuSK;

необязательно, у которого не удается адекватно контролировать симптомы с помощью лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы, стероидами или иммунодепрессантами.

52. Способ по п.1, в котором субъектом является взрослый человек с gMG, у которого имеется положительный результат на аутоантитела против AChR,

где антагонист FcRn вводят субъекту внутривенно каждую неделю в течение четырех недель,

где антагонист FcRn содержит вариантную Fc-область,

где вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют димер,

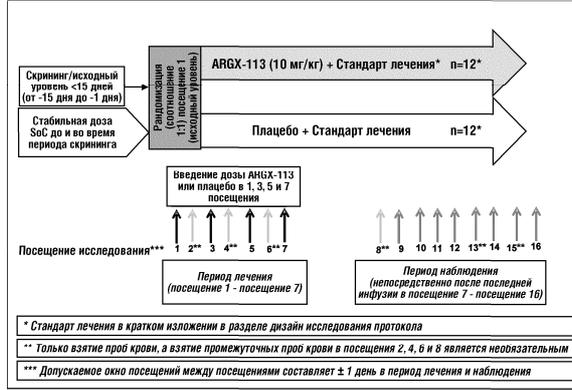
где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, и

где антагонист FcRn вводят субъекту в дозе приблизительно 10 мг/кг, если субъект имеет массу те-

ла менее 120 кг, и при этом антагонист FcRn вводят субъекту в дозе 1200 мг, если субъект имеет массу тела 120 кг или более.

53. Способ по п.1, в котором антагонист FcRn вводят субъекту в готовой форме, где антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, причем вариантная Fc-область состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3,

при этом концентрированный раствор разбавляют с образованием готовой формы перед введением субъекту, при этом концентрированный раствор содержит антагонист FcRn; 25 мМ натрия фосфата; 100 мМ натрия хлорида; 150 мМ L-аргинина гидрохлорида и 0,02% (м/о) полисорбата 80.



Сокращения: ARGX = исследовательский медицинский продукт; n = размер пробы; SoC = Стандарт лечения

Фиг. 1

График оценок

Оценки	Скрининг*	Посещения															Без-оплак.		
		Период лечения (посещение 1 - посещение 7)							Период наблюдения (непосредственно после последней инфузии)										
Посещения	Скрининг	V1	V2**	V3	V4**	V5	V6**	V7	V8**	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	ЕoS/ED	US
День исследования ^a		1	5±1	8±1	12±1	15±1	19±1	22±1	26±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±1	ЕoS/ED	US
Информированное согласие ^b	X																		
Включение и Медицинский/хирургический Рандомизация	X																		
Физический осмотр, включая рост и	X																		
Показатели жизнедеятельности (кровяное давление, пульс)	X																		
MGQoL15r	X																		
QMG	X																		
MGSe	X																		
Клинико-лабораторный Фармакодинамика: антитела против AChR и ECG ^c	X																		
Анализ мочи Фармакокинетика:	X																		
Антитела против лекарств, по-та	X																		
Тест Мочи на беременность ^d	X																		
Вирусный и бактериальный Фармакогенетика ^e	X																		
Введение ARGX-113 или	X																		
Судисциплина	X																		
Сопутствующие Неблагоприятные события	X																		

Сокращения: BMI = индекс массы тела, ECG = электрокардиограмма, ED = раннее прекращение, EoS = конец исследования, EoT = окончание лечения, FU = наблюдение, MG-ADL = повседневная жизнедеятельность при миастении гравис, QMG = количественная оценка миастении гравис, MGSe = суммарная оценка миастении гравис, MGQoL15r = шкала оценки качества жизни по 15 пунктам при миастении гравис (переработанная версия), US = незапланированное, V = посещение

* : допустимый интервал между посещениями в периоде лечения и периоде наблюдения составляет ± 1 день при условии, что 2 последовательных посещения происходят с минимальным интервалом 3 дня. Необходимо приложить все усилия, чтобы запланировать каждое посещение на конкретный день (который находится относительно исходного посещения или (1 посещения), как описано в приведенном выше графике оценок (таблица) без окна.

** : 2, 4, 6 и 8 посещения являются необязательными.

- Проводиться в течение 15 дней до первого введения исследуемого лекарственного средства (ИМП) при 1 посещении.
- Оценку, связанную с исследованием, не следует проводить до того, как пациент подпишет информированное согласие.
- Полное физическое обследование будет проведено при скрининге, 7 посещениях и 16 посещениях/EoS/ED. Сокращенное согласие будет проводиться при всех других посещениях. В дни введения дозы физическое обследование, включая измерение веса, следует проводить до введения дозы.
- Рост следует измерять только при скрининге (и индекс массы тела [BMI] следует рассчитывать соответствующим образом только при скрининге).
- Рандомизацию следует выполнять только после подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании, включая показатель MG-ADL, оцениваемый при 1 посещении, и до введения дозы при 1 посещении. Оценки жизненно важных функций, анализа мочи и антител к лекарственным препаратам следует проводить до введения дозы во время посещений при введении исследуемого лекарственного средства (ИМП) (1, 3, 5 и 7 посещения). Оценки эффективности, запланированные на назначенные дни, следует завершить до введения дозы в каждый день дозирования и следует выполнять перед любой другой конкретной оценкой исследования, за исключением получения информированного согласия при скрининге. Оценки эффективности следует выполнять в следующей последовательности (при каждом посещении исследования, включающем эти оценки): MGQoL15r, MG-ADL, QMG и MGSe. Ингибиторы холинэстеразы следует проводить в течение не менее 12 часов до проведения оценок MGQoL15r, MG-ADL, QMG и MGSe (в соответствии с пересмотренным руководством по тесту QMG, рекомендованным Американским фондом исследования миастении гравис [MFGA]). 1. Общая оценка MG-ADL ≥5 баллов, причем чтобы подтвердить пригодность пациента к участию в исследовании более чем 50% этой оценки, приходящиеся на относящиеся к зерению пункты, должны совпадать как при скрининге, так и на исходном уровне (1 посещение).
- Отбор проб для клинических лабораторных тестов следует проводить до введения дозы в дни введения дозы, и тесты должны включать гематологию (гемоглобин, количество тромбоцитов, лейкоцитарная формула); биохимию крови (включая креатинин, клиренс креатинина, азот мочевины крови [BUN]), глюкозу, аланинаминотрансферазу [ALT], аспаратаминотрансферазу [AST], общий билирубин, гамма-глутамилтрансферазу [GGT], С-реактивный белок [CRP], щелочную фосфатазу [AP], лактатдегидрогеназу [LDH], мочевую кислоту, алюминий, калий, кальций, натрий, тиреоглобулин, международное нормализованное соотношение или активированное частичное тромбопластиновое время [aPTT], количество CD19). Пациенты не должны принимать пищу не менее 8 часов до взятия этих проб.
- Отбор проб на фармакодинамические биомаркеры следует проводить до введения дозы в дни введения дозы, и они должны включать антитела против AChR и иммуноглобулин G и его подтипы. Анализ антител против AChR должен включать антитела, связывающие AChR и антитела, блокирующие AChR. Измерения IgG включают общий IgG, подтипы IgG (IgG 1, IgG 2, IgG 3 и IgG 4). Кроме того, также следует оценивать IgA, IgD, IgE и IgM.

- h. ЭКГ (частота сердечных сокращений, PR, QT и интервал QRS) следует считать локально и следует проводить до введения дозы в дни введения дозы.
- i. Фармакокинетические (PK) оценки следует проводить как до, так и после введения дозы (в течение 30 минут до начала инфузии для образца до введения дозы и в течение 30 минут после окончания инфузии для образца после введения дозы) во все дни инфузии IMP.
- j. Сывороточный тест на беременность следует проводить у женщин с детородным потенциалом при скрининге по образцу крови, собранному для клинических лабораторных исследований в центральной лаборатории.
- k. Тест на мочу на беременность следует проводить локально до введения дозы d 1, 3, 5, 7, 11 и 16 посещения/EoS/ED.
- l. Тесты для оценки HbsAg, антител против HCV, фолликулостимулирующего гормона (FSH), антител к ВИЧ и серологического теста на туберкулез (QuantiferON®-TB Gold) следует проводить в центральной лаборатории.
- m. Образец крови для необязательного фармакогенетического тестирования следует брать до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства при 1 посещении (исходный уровень) после подписания отдельной фармакогенетической ICF, и следует хранить для фармакогенетического анализа. Только если образец крови при 1 посещении отсутствует, образец следует взять при 3 посещениях до введения исследуемого лекарственного средства.
- n. Исследовательский лекарственный препарат или плацебо следует вводить в виде в/в инфузии в течение 2 часов в 1, 3, 5 и 7 посещения. Пациенты должны оставаться на месте не менее 2 часов после окончания инфузии для контроля безопасности на основании клинического состояния пациента.
- o. Суицидальные мысли и поведение следует оценивать с помощью целевого вопроса на основе пункта 9 (PHQ-9)2 вопросника о состоянии здоровья пациента при каждом запланированном посещении, за исключением дополнительного посещения.
- p. Нежелательные явления и прием сопутствующих лекарств следует отслеживать непрерывно с момента подписания информированного согласия до последнего мероприятия, связанного с исследованием, во время 16 посещения. В случае раннего прекращения любые AE/SAE следует оценивать в течение 30 дней после посещения раннего прекращения и до удовлетворительного разрешения или стабилизации

Фиг. 2

ОЦЕНКА ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС (MC-ADL)

Категория	0	1	2	3	Оценка
Речь	Норма	Кратковременно невнятная или гнусавая речь	Постоянно невнятная или гнусавая речь, но можно понять	Трудно понять речь	
Жевание	Норма	Усталость от твердой пищи	Усталость от твердой пищи	Желудочный зонд	
Глотание	Норма	Редкий эпизод поперхивания	Частое поперхивание, необходимость изменения диеты	Желудочный зонд	
Дыхание	Норма	Одышка при напряжении	Одышка в покое	Потребность в аппарате искусственной вентиляции легких	
Нарушение способности чистить зубы или причисываться	Отсутствует	Дополнительное усилие, но без необходимости в периодах отдыха	Необходимы периоды отдыха	Не может осуществлять одну из этих функций	
Нарушение способности вставать со стула	Отсутствует	Слабое, иногда с использованием рук	Умеренное, всегда с использованием рук	Тяжелое, требуется помощь	
Двойное зрение	Отсутствует	Случается, но не ежедневно	Ежедневно, но не постоянно	Постоянное	
Опущение век	Отсутствует	Усталость от мягкой пищи	Ежедневно, но не постоянно	Постоянное	
Общая оценка _____					

Фиг. 3

ФОРМА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Имя пациента: _____ Пациент: _____ Дата: _____
 MR#: _____ DOB: _____ Пол: _____ Рост (дюймы): _____ Вес (кг): _____
 Оценивающий эксперт: _____ Доминирующая рука: _____ Доминирующая нога: _____ Время обследования: _____
 Препараты антихолинэстеразы: _____
 Комментарий: _____

КАТЕГОРИЯ	0	1	2	3	ОЦЕНКА
Двойное зрение (боковой взгляд) сек.	60	11-59	1-10	Спонтанное	
Птоз (взгляд вверх) сек.	60	11-59	1-10	Спонтанное	
Мышцы лица	Нормальное закрывание века	Полностью, слабо, некоторое сопротивление	Полностью, без сопротивления	Неполностью	
Глотание 4 унции. Вода (1/2 стакана)	Нормальное	Минимальный кашель или першение в горле	Сильный кашель, удушье или носовая регургитация	Не может глотать (тест не проводился)	
Речь после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Нет при 50	Дизартрия при 30-49	Дизартрия при 10-29	Дизартрия при 9	
Правая рука вытянута (90°, сидя) сек.	240	90-239	10-89	0-9	
Левая рука вытянута (90°, сидя) сек.	240	90-239	10-89	0-9	
Форсированная жизненная емкость	>80%	65-79%	50-64%	<50%	
Сжатие правой рукой: мужчина (кг): женщина	>45:>30	15-44:10-29	5-14:5-9	0-4:0-4	
Сжатие левой рукой: мужчина (кг): женщина	>35:>25	15-34:10-24	5-14:5-9	0-4:0-4	
Голова приподнята (45°, лежа на спине) сек.	120	30-119	1-29	0	
Правая нога вытянута (45-50°, лежа на спине) сек.	100	31-99	1-30	0	
Левая нога вытянута (45-50°, лежа на спине) сек.	100	31-99	1-30	0	

ОБЩАЯ ОЦЕНКА OMG: _____

ОБЩИЕ ИНСТРУКЦИИ

- Пациенты должны отказаться от пиридостигмина (или любого другого препарата-ингибитора ацетилхолинэстеразы) в течение двенадцати (12) часов до тестирования (если это безопасно с медицинской точки зрения).
- Выполнять тесты в порядке, указанном в данном руководстве и указанном на видеозаписи.
- Выполнять калибровку респираторного оборудования в день испытания, согласно инструкции изготовителя, до начала испытания. Поместить запись калибровки в папку в доступном месте.
- Для всех измерений записать реальные числа, а также категорию, то есть, если пройдет 30 секунд, прежде чем у пациента начнется двойное зрение, записать в крайнее правое поле 30/1 в течение 30 секунд и категорию 1.
- Пациенты должны оставаться на месте для респираторного теста.
- В конце оценочного листа вывести категорию для этого пациента, и она станет общей оценкой OMG.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА MG

I. ДВОЙНОЕ ЗРЕНИЕ:

Подготовка пациентов: пациент сидит. Спросите, испытывает ли пациент двойное зрение, глядя прямо перед собой. Если да, запишите 0/3 (фактическое время/катеорию) в оценочном листе. Если нет, попросите пациента на мгновение взглянуть вправо, а затем влево, не двигая головой. Если пациент видит задвоение только в одном направлении, запишите сторону и запишите результат как 0/3. Если движения глаз нет, запишите как 0/3. Если пациент не видит задвоение или видит задвоение в обоих направлениях, попросите его выполнить тест, как описано ниже, глядя вправо. Объяснение для пациента: «нужно, чтобы вы смотрели вперед. Когда я попрошу, посмотрите в правую (левую) сторону, не поворачивая головы. Если или когда вы начнете видеть задвоение, пожалуйста, сообщите».

Примечания для врача, проводящего обследование: голова пациента обычно начинает поворачиваться в направлении взгляда. Старайтесь держать голову в положении вперед. Запишите время и категорию. Пример: двойное зрение проявляется через 15 секунд. В разделе скрининга запишите 15/1.

II. ПТОЗ (взгляд вверх):

Подготовка пациента: пациент сидит. Попросите пациента смотреть прямо перед собой. Если верхнее веко касается зрачка, зарегистрируйте как 0/3.

Попросите пациента посмотреть на потолок, не двигая головой.

Объяснение для пациента: «Нужно, чтобы вы смотрели вперед. Когда я попрошу, поднимите взгляд к потолку, не двигая головой. Продолжайте смотреть вверх, пока я не скажу вам расслабиться».

Примечания для врача, проводящего обследование: голова пациента обычно начинает подниматься. Старайтесь держать голову в положении вперед. Запишите время и категорию, когда вы видите, что любое веко (ресницы) начинает опускаться. Пример: правое веко начинает опускаться через 9 секунд, запишите 9/2. Если ни одно веко не касается зрачка, запишите 60/0.

III. ЛИЦЕВЫЕ МЫШЦЫ:

Подготовка пациента: пациент сидит лицом вперед.

Объяснение пациенту: «Зажмурьтесь. Не позволяйте мне открыть ваши глаза».

Примечания для врача, проводящего обследование: если пациент не может полностью зажмурить ни один глаз, зарегистрируйте категорию как 3. Никакой временной оценки для этого теста не требуется. зарегистрируйте категорию слабого глаза.

IV. Глотание:

Подготовка пациента: пациент сидит. В чашку наливают четыре унции воды (без льда). Вода не должна быть холоднее питьевой воды.

Объяснение пациенту: «нужно, чтобы вы выпили эту воду, как обычно».

Примечания для врача, проводящего обследование: слушайте кашель и/или першение горла во время теста и сразу после теста. Не просите пациентов пить быстрее, чем ему было бы комфортно.

VII: ФОРСИРОВАННАЯ ЖИЗНЕННАЯ ЕМКОСТЬ:

Подготовка пациента: для этого теста пациент должен оставаться на месте.

Объяснение для пациента: «Я проверяю общую емкость легких. Я попрошу Вас отодвинуть этот мундштук от лица. Затем я надену Вам на нос зажимы для носа. Я скажу Вам сделать глубокий вдох, а затем возьмите мундштук в рот. Вы будете дуть так сильно и быстро, как только сможете. Продолжайте дуть, пока я не скажу Вам остановиться».

Примечания для врача, проводящего обследование: Мы тестируем только FVC. Нужно провести минимум три испытания и максимум пять испытаний. Цель состоит в том, чтобы получить лучшие два испытания в пределах 5% друг от друга. Максимально поощряйте пациента. Запишите лучший FVC (литры и проценты) и категорию на листе (например: 2,55 - 60%/2).

«Нормальные» значения FVC и, следовательно, прогнозируемые процентные расчеты могут варьировать в зависимости от используемого спирометра. Некоторые спирометры поставляются с указанными нормальными значениями. Вот почему каждый раз, когда вы тестируете субъекта, следует использовать один и тот же спирометр. Для многоцентровых исследований параметры и нормальные значения нужно определить так, чтобы во всех центрах использовали одну и ту же информацию.

VIII: СЖАТИЕ ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ РУКОЙ:

Подготовка пациента: пациент сидит в кресле. Локоть должен быть на 90°. Опора должна быть под средним участком предплечья и под динамометром.

Объяснение для пациента: «Я проверяю силу сжатия. Нужно, чтобы Вы сжимали как можно сильнее. Ничто не будет двигаться, но проводится измерение силы вашего сжатия».

Примечания для врача, проводящего обследование: Поощряйте словами. Запишите два испытания (кгс) в столбце и оценку (например: если проходит тестирование женщины и результаты 10 и 8 кг, запишите 10/1.)

IX. ПОДНИМАНИЕ ГОЛОВЫ:

Подготовка пациента: пациент должен лежать без подушки под головой. Подушку можно поместить под колени, или колени согнуть так, чтобы ступни касались кровати.

Объяснение пациенту: «нужно, чтобы вы подняли голову со стола. Держите ее как можно дольше».

Примечания для врача, проводящего обследование: положите руку под голову пациента (не прикасаясь), чтобы обеспечить некоторую защиту, если голова откидывается назад. Голову нужно поднимать вверх и вперед, а не только к потолку. Если голова падает в пределах 10° от нейтрального положения, остановите тест.

X. ВЫТЯГИВАНИЕ ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ НОГИ:

Подготовка пациента: пациент находится на спине с подушкой под головой. Обе ноги должны быть выпрямлены, а обувь снята.

Объяснение пациенту: «нужно, чтобы вы подняли правую ногу вверх. Держите ногу в этом положении как можно дольше».

Примечания для врача, проводящего обследование: нога должна быть на уровне 45-50% сгибания бедра. Если нога начинает опускаться, попросите пациента поднять ногу вверх. Если пациент поднимает ногу, но не может удерживать это положение в течение 2 секунд, остановите тест. Следите за руками под бедрами и/или поворотом ноги.

Фиг. 4

СУММАРНАЯ ОЦЕНКА МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Птоз, взгляд вверх (физическое обследование)	> 45 секунд = 0	11 – 45 секунд = 1	1 – 10 секунд = 2	Немедленно = 3
Двойное зрение при взгляде влево или вправо (физическое обследование)	> 45 секунд = 0	11 – 45 секунд = 1	1 – 10 секунд = 3	Немедленно = 4
Закрывание глаз (физическое обследование)	Нормально = 0	Небольшая слабость (можно стимулировать открывание с силой) = 0	Умеренная слабость (можно легко стимулировать открывание) = 1	Сильная слабость (невозможно держать глаза закрытыми) = 2
Речь (история болезни)	Нормально = 0	Кратковременно невнятная или гнусавая речь = 2	Постоянная невнятная или гнусавая речь, но может быть	Трудно понимать речь = 6
Жевание (история болезни)	Нормально = 0	Усталость от твердой пищи = 2	Усталость от мягкой пищи = 4	Желудочный зонд = 6
Глотание (история болезни)	Нормально = 0	Редкий эпизод удушья или тревоги	Частое тревожное слюноотделение, например,	Желудочный зонд = 6
Дыхание (считается, что вызвано MG)	Нормально = 0	Одышка при напряжении = 2	Одышка в покое = 4	Потребность в аппарате искусственной вентиляции легких = 9
Сгибание или вытягивание шеи (самое слабое) (физическое обследование)	Нормально = 0	Небольшая слабость = 1	Умеренная слабость (то есть слабость $\sim 50\% \pm 15\%$) = 3	Сильная слабость = 4
Отведение плеча (физическое обследование)	Нормально = 0	Небольшая слабость = 2	Умеренная слабость (то есть слабость $\sim 50\% \pm 15\%$) = 4	Сильная слабость = 5
Сгибание бедра (физическое обследование)	Нормально = 0	Небольшая слабость = 2	Умеренная слабость (то есть слабость $\sim 50\% \pm 15\%$) = 4	Сильная слабость = 5

Обратите внимание, что «умеренную слабость» для шеи и конечностей нужно рассматривать как слабость, равную примерно $50\% \pm 15\%$ от ожидаемой нормальной силы. Любая слабость, более слабая, чем эта, будет «слабой», а любая слабость, более тяжелая, чем эта, будет классифицирована как «сильная».

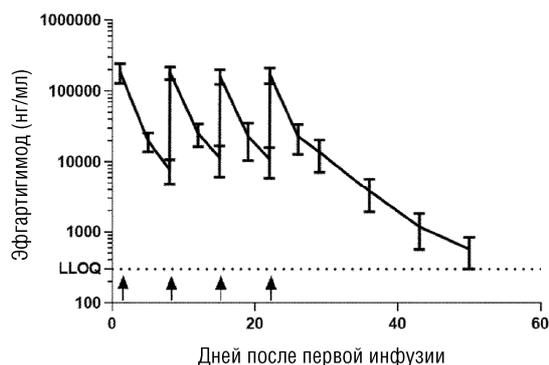
Общая оценка:

Фиг. 5

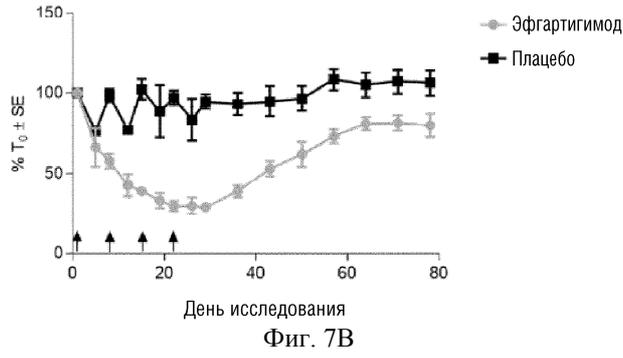
ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС ПО 15 ПУНКТАМ

Пожалуйста, укажите, насколько верно каждое утверждение (за последние несколько недель)			
	Совсем не верно 0	Частично 1	Верно 2
1. Я расстроен из-за MG			
2. У меня проблемы со зрением из-за MG (например, двойное зрение)			
3. У меня проблемы с питанием из-за MG			
4. Я ограничил свою социальную активность из-за MG			
5. MG ограничивает мою способность наслаждаться хобби и развлекательными мероприятиями			
6. У меня проблемы с удовлетворением потребностей моей семьи из-за MG			
7. Я должен строить планы с учетом MG			
8. Меня беспокоит ограничение в выполнении своей работы (включая работу на дому) из-за MG			
9. Мне трудно говорить из-за MG			
10. Я потерял личную независимость из-за MG (например, вождение, покупки, выполнение поручений)			
11. Я в депрессии из-за MG			
12. У меня проблемы с ходьбой из-за MG			
13. У меня проблемы с передвижением в общественных местах из-за MG			
14. Я чувствую себя подавленным из-за MG			
15. У меня проблемы с выполнением моих личных потребностей по уходу из-за MG			

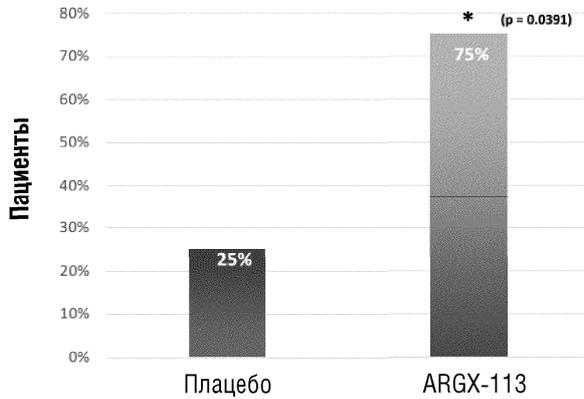
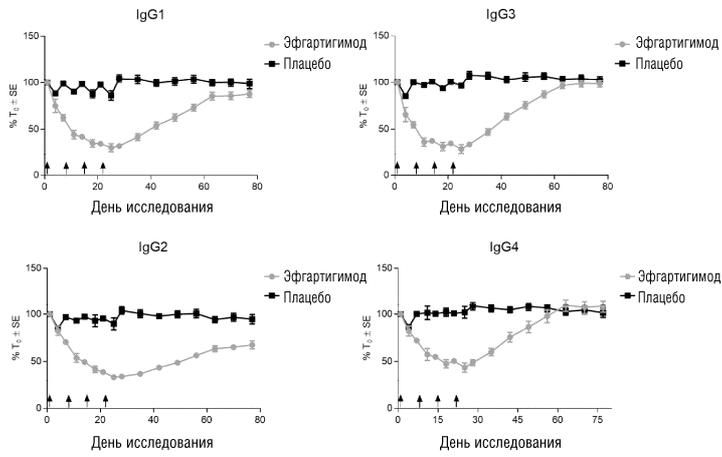
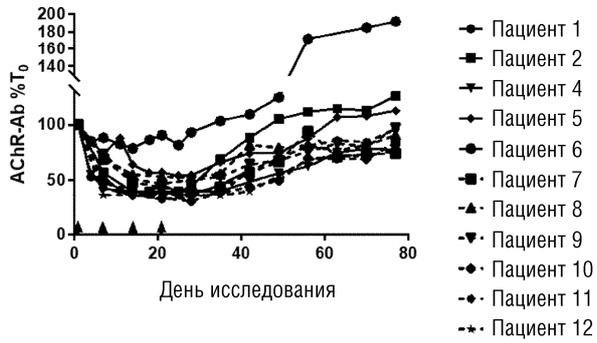
Фиг. 6



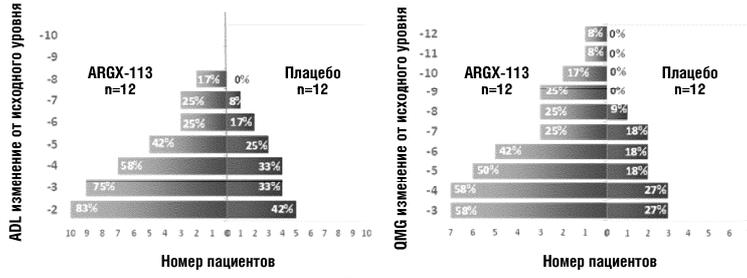
Фиг. 7А



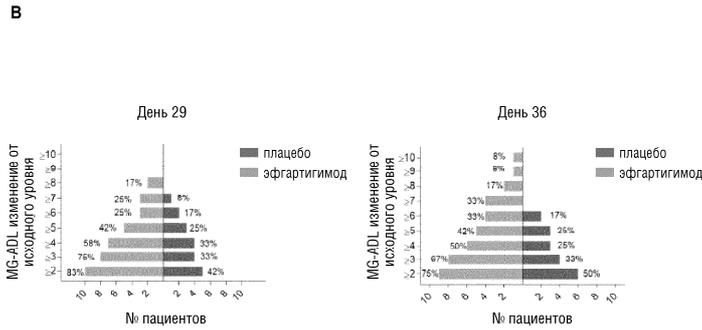
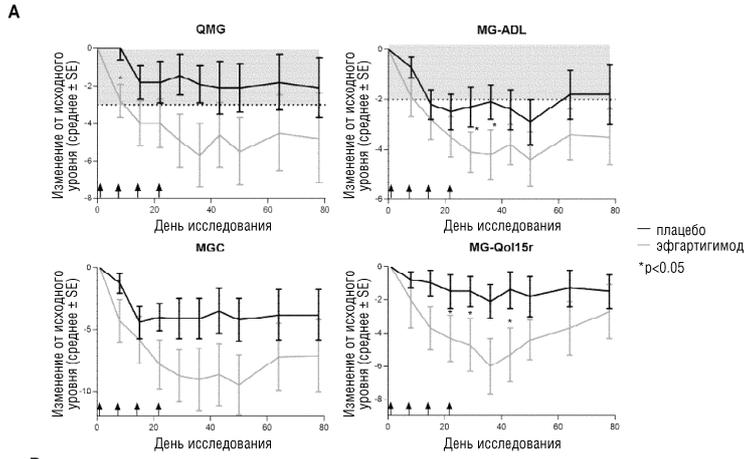
С



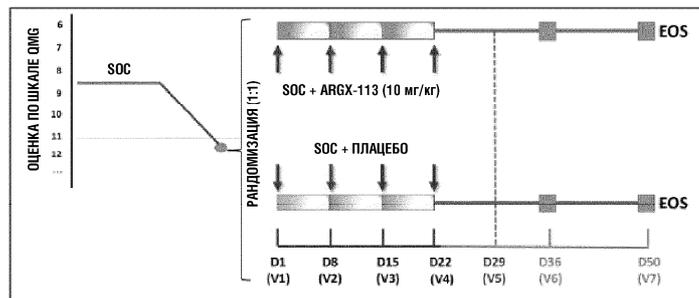
Фиг. 9



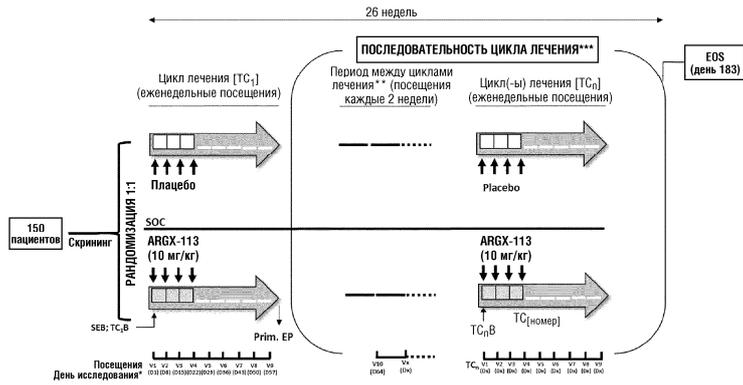
Фиг. 10



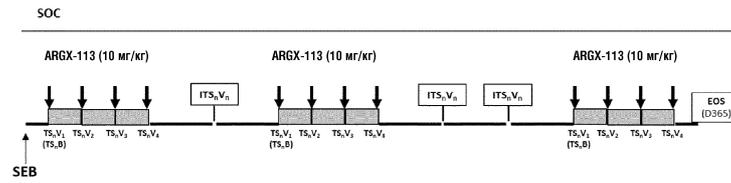
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

