

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491814** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.09.19

(51) Int. Cl. *G01N 33/564* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.17

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПОСРЕДОВАННЫМ АУТОАНТИТЕЛАМИ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ**

(31) 63/266,852

(32) 2022.01.17

(33) US

(86) PCT/EP2023/050980

(87) WO 2023/135321 2023.07.20

(71) Заявитель:
АРГЕНКС БВ (BE)

(72) Изобретатель:

Верхесен Петер, Сипс Магдалена
(BE), Полльман Роберт, Хертль
Михаэль (DE), Жоли Паскаль, Кальбо
Себастьян, Мао-Вайян Мод (FR)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем документе предложены способы лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, способы мониторинга лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта на основании частоты В-клеток у субъекта.

A1

202491814

202491814

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПОСРЕДОВАННЫМ АУТОАНТИТЕЛАМИ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

5

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] По оценкам более чем 2,5 % популяции людей страдают обусловленными аутоантителами аутоиммунными заболеваниями, при которых аутореактивные антитела являются непосредственно патогенными. Терапевтический антагонизм неонатального Fc-рецептора (FcRn), молекулы, подобной молекулам главного комплекса гистосовместимости класса I, которая участвует в рециркуляции иммуноглобулина G (IgG) и, таким образом, отвечает за длительное время полужизни IgG, изучали в качестве стратегии лечения IgG-опосредованных аутоиммунных заболеваний, таких как генерализованная миастения гравис (гМГ), иммунная тромбоцитопения (ИТП) и пузырчатка (пузырчатка обыкновенная (ПО) и пузырчатка листовидная (ПЛ)). Значительная клиническая эффективность антагонизма FcRn, по-видимому, напрямую связана с ранним выведением патогенных аутоантител IgG из кровотока.

[0002] Хотя лечение антагонистами FcRn продемонстрировало значительную клиническую эффективность в лечении аутоиммунных заболеваний, в настоящее время отсутствуют установленные биомаркеры для измерения эффективности лечения, и отсутствуют признанные прогностические способы определения риска рецидива у пациента.

[0003] Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых основанных на биомаркерах способах мониторинга эффективности лечения и ремиссии после лечения антагонистом FcRn пациентов с опосредованным аутоантителами заболеванием.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем раскрытии продемонстрировано, что лечение антагонистом FcRn приводит к уменьшению частоты циркулирующих В-клеток у пациентов, которые отвечают на антагонист FcRn. Кроме того, у пациентов, которые не отвечают на лечение антагонистом FcRn, отсутствует уменьшение частоты В-клеток.

Соответственно, в настоящем документе предложены способы мониторинга эффективности лечения и ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения антагонистом FcRn на основании частоты В-клеток у субъекта. В настоящем документе также предложены способы применения антагониста FcRn для

5 лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта с повышенной частотой В-клеток и у которого был рецидив после предшествующего лечения первым антагонистом FcRn.

[0005] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга эффективности лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта

10 после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем лечение не является эффективным, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и при этом лечение

15 является эффективным, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0006] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом способ

20 включает: а) введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn; б) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и с) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или схему введения доз кортикостероида сокращают, если

25 частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0007] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом: а) субъекту вводят терапевтически эффективное

30 количество второго антагониста FcRn; б) измеряют *in vitro* частоту В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и с) сравнивают частоту В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше

эталонного значения или равна ему, и где схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0008] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий: (а) введение субъекту одной или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn, (b) введение субъекту одной или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или прекращение лечения первым антагонистом FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с активным заболеванием у субъекта.

[0009] В одном аспекте в настоящем документе предложен антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом (а) субъекту вводят одну или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn и (b) субъекту вводят одну или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или введение первого антагониста FcRn прекращают, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта.

[0010] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, вводимую внутривенно.

[0011] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг, вводимую подкожно.

[0012] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ определения того, требуется ли субъекту, который ранее проходил лечение опосредованного аутоантителами заболевания с использованием первого антагониста FcRn, дополнительное лечение вторым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и b) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным

аутоантителами заболеванием у субъекта, при этом если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, то субъект нуждается в дополнительном лечении вторым антагонистом FcRn.

5 [0013] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий: введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, где опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, и при этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами
10 заболеванием у субъекта, или равна ему.

[0014] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, где опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, и при
15 этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему.

[0015] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом
20 терапевтически эффективное количество антагониста FcRn определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

[0016] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта
25 рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом терапевтически эффективное количество определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

[0017] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения
30 первым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и b) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у

субъекта, причем субъект находится в ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания, если частота В-клеток в образце ниже эталонного значения или равна ему.

[0018] В одном варианте осуществления схему введения доз кортикостероида сокращают до более низкой величины дозы или более низкой частоты введения доз. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему.

[0019] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно в 1,5 раза, в 1,6 раза, в 1,7 раза, в 1,8 раза, в 1,9 раза, в 2 раза, в 2,1 раза, в 2,2 раза, в 2,3 раза, в 2,4 раза, в 2,5 раза, в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 2,8 раза, в 2,9 раза, в 3 раза, в 3,1 раза, в 3,2 раза, в 3,3 раза, в 3,4 раза, в 3,5 раза, в 3,6 раза, в 3,7 раза, в 3,8 раза, в 3,9 раза, в 4 раза, в 4,1 раза, в 4,2 раза, в 4,3 раза, в 4,4 раза, в 4,5 раза, в 4,6 раза, в 4,7 раза, в 4,8 раза, в 4,9 раза, в 5 раз, в 5,1 раза, в 5,2 раза, в 5,3 раза, в 5,4 раза, в 5,5 раза, в 5,6 раза, в 5,7 раза, в 5,8 раза, в 5,9 раза, в 6 раз, в 6,1 раза, в 6,2 раза, в 6,3 раза, в 6,4 раза, в 6,5 раза, в 6,6 раза, в 6,7 раза, в 6,8 раза, в 6,9 раза или в 7 раз больше нормальной частоты В-клеток. В одном варианте осуществления нормальная частота В-клеток составляет приблизительно 3 % 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, или 30 % лимфоцитов. В одном варианте осуществления эталонное значение составляет приблизительно 3 % 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, или 30 % лимфоцитов.

[0020] В одном варианте осуществления эталонное значение составляет приблизительно 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте осуществления эталонное значение составляет больше 60 % от

максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.

[0021] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно на 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % выше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.

[0022] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно в 1,5 раза, в 1,6 раза, в 1,7 раза, в 1,8 раза, в 1,9 раза, в 2 раза, в 2,1 раза, в 2,2 раза, в 2,3 раза, в 2,4 раза, в 2,5 раза, в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 2,8 раза, в 2,9 раза, в 3 раза, в 3,1 раза, в 3,2 раза, в 3,3 раза, в 3,4 раза, в 3,5 раза, в 3,6 раза, в 3,7 раза, в 3,8 раза, в 3,9 раза, в 4 раза, в 4,1 раза, в 4,2 раза, в 4,3 раза, в 4,4 раза, в 4,5 раза, в 4,6 раза, в 4,7 раза, в 4,8 раза, в 4,9 раза, в 5 раз, в 5,1 раза, в 5,2 раза, в 5,3 раза, в 5,4 раза, в 5,5 раза, в 5,6 раза, в 5,7 раза, в 5,8 раза, в 5,9 раза, в 6 раз, в 6,1 раза, в 6,2 раза, в 6,3 раза, в 6,4 раза, в 6,5 раза, в 6,6 раза, в 6,7 раза, в 6,8 раза, в 6,9 раза или в 7 раз больше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.

[0023] В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение первым антагонистом FcRn в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, вводимой внутривенно. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение первым антагонистом FcRn в дозе от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг, вводимой подкожно.

[0024] В одном варианте осуществления субъект также ранее проходил лечение кортикостероидом или иммуносупрессором.

[0025] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более высокую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более низкую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn.

[0026] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с большей частотой по сравнению с предшествующим

лечением первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с меньшей частотой по сравнению с предшествующим лечением первым антагонистом FcRn.

5 [0027] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг
10 один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.

15 [0028] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе, составляющей 1000 мг или 2000 мг, один раз в неделю, каждые две недели,
20 каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.

[0029] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту эффективного количества кортикостероида или иммуносупрессора. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,5 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,25 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 10 мг в сутки.

25 [0030] В одном варианте осуществления частоту В-клеток измеряют с помощью проточной цитометрии. В одном варианте осуществления В-клетки представляют собой CD19+ В-клетки.

30 [0031] В одном варианте осуществления каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn представляет собой один и тот же антагонист FcRn. В одном

варианте осуществления каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn являются разными антагонистами FcRn.

[0032] В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn. В одном варианте осуществления второй антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn.

[0033] В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

[0034] В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно.

[0035] В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. В одном варианте осуществления антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161). В одном варианте осуществления пациент ранее не проходил лечение эфгартигимодом.

[0036] В одном варианте осуществления субъект имеет уровень патогенных аутоантител IgG в сыворотке, который связан с рецидивом опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте осуществления патогенное аутоантитело IgG представляет собой антитело к Dsg-3 или антитело к Dsg-1.

[0037] В одном варианте осуществления опосредованное аутоантителами заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного островкового трансплантата, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома (АФС), аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, опосредованного антителами отторжения аллотрансплантата (ОАО), антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА), АНЦА- васкулита, аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунного энцефалита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТП, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (БП), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, спру-целиакии и дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), синдрома Черджа — Стресс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, болезни холодových агглютининов, обусловленного COVID-19 синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), болезни Крона, отсроченной функции трансплантата после трансплантации почки, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, первичной криоглобулинемии смешанного типа, дефицита фактора VIII, фибромиалгии - фибромиозита, гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена — Барре (СГБ), синдрома Гудпасчера, болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБПН), идиопатической мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, склеротического лишая, красной волчанки, волчаночного нефрита, мембранозной нейропатии, мембранозной нефропатии, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (ММН), болезни, связанной с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (БСАМОГ), миастении гравис (МГ), генерализованной миастении гравис (гМГ), глазной миастении гравис (ГМГ), миозита, нейромиеелита зрительного нерва (НМЗН), паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, пузырчатки

обыкновенной (ПО), пузырчатки листовидной (ПЛ), пернициозной анемии, узелкового полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (ДМ), некротизирующей аутоиммунной миопатии (НАМ), антисинтезазного синдрома (АСиС), первичной агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматоидного артрита (РА), саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности, системной красной волчанки (СКВ), артериита Такаясу, токсического эпидермального некролиза (ТЭН), синдрома Стивенса — Джонсона (ССД), височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), эндокринной офтальмопатии, язвенного колита, увеита, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (АГАТА), герпетического дерматита, васкулита, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов, витилиго и гранулематоза Вегнера.

[0038] В одном варианте осуществления опосредованное аутоантителами заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную (ПО). В одном варианте осуществления опосредованное аутоантителами заболевание представляет собой пузырчатку листовидную (ПЛ).

[0039] В одном варианте осуществления субъект имеет один или более физических симптомов опосредованного аутоантителами заболевания после лечения первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления один или более физических симптомов включают, без ограничения перечисленными, утомляемость или слабость глазных мышц, утомляемость или слабость скелетных мышц, утомляемость или слабость дыхательных мышц, инвалидизирующую утомляемость, нечеткую речь, удушье, нарушение глотания, двожащееся или нечеткое зрение, ограничение подвижности, требующее помощи, одышку, дыхательную недостаточность, волдыри, включая волдыри на коже и во рту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0040] **Фиг. 1** представляет собой серию графиков FACS, на которых показана стратегия гейтинга, используемая для исследования CD19⁺ IgM⁻ IgD⁻ DSG3⁺ или Col7⁺ клеток для одного репрезентативного пациента.

[0041] **Фиг. 2А** представляет собой гистограмму, показывающую клинические ответы на лечение эфгартигимодом для всех пациентов в когортах 3 и 4. Стрелки указывают на момент введения эфгартигимода; пунктирная линия указывает на период времени введения раз в две недели у пациентов, которые достигли ОКТ. **Фиг. 2В** представляет собой таблицу, показывающую формы символов, используемые на фигурах для выбранных пациентов. **Фиг. 2С** представляет собой график, показывающий уровни патогенных (к Dsg-3) и непатогенных антител (к вирусу ветряной оспы (VZV); к столбнячному анатоксину (ТТ) и к капсульному полисахариду пневмококков (РСР)), а также общий показатель активности IgG (tIgG) и ИППП (индекс площади поражения пузырьчаткой) у одного репрезентативного пациента с ПО. **Фиг. 2D** представляет собой график, показывающий уровни патогенных (к Dsg-1) и непатогенных антител (к VZV; к ТТ и к РСР), а также показатель активности tIgG и ИППП у одного репрезентативного пациента с ПЛ. Заштрихованная серым область указывает период последующего наблюдения без приема эфгартигимода. Сокращения: ОЛ, окончание лечения; КЗ, контроль заболевания; ОКТ, окончание консолидирующей терапии; ПР, полная клиническая ремиссия; ПРмин, полная клиническая ремиссия при минимальном лечении; Пт, пациент.

[0042] **Фиг. 3А–F** представляют собой графики, показывающие уровни подтипов антител IgG к Dsg у пациентов с пузырьчаткой на исходном уровне, на момент полной клинической ремиссии (ПР), окончания лечения (ОЛ) и окончания исследования (ОИ). **Фиг. 3А** представляет собой график, показывающий уровни антител IgG1 к Dsg3 у пациентов с ПО. **На Фиг. 3В** представлен график, показывающий уровни антител IgG2 к Dsg3 у пациентов с ПО. **На Фиг. 3С** представлен график, показывающий уровни антител IgG3 к Dsg3 у пациентов с ПО. **На Фиг. 3D** представлен график, показывающий уровни антител IgG4 к Dsg3 у пациентов с ПО. Пунктирные линии на **Фиг. 3А–3D** указывают порог положительности (на 2 СО выше среднего значения для 36 здоровых доноров). **Фиг. 3Е** представляет собой график, показывающий уровни антител IgG1 к Dsg1 у пациентов с ПЛ. **Фиг. 3F** представляет собой график, показывающий уровни антител IgG4 к Dsg1 у пациентов с ПЛ. Пунктирные линии на **Фиг. 3Е–3F** указывают порог положительности (20 ЕО/мл).

[0043] **Фиг. 4А–В** представляют собой графики, показывающие уровни циркулирующих иммунных комплексов IgG (ЦИК IgG) у пациентов с ПО (**Фиг. 4А**) и ПЛ (**Фиг. 4В**) после лечения эфгартигимодом на исходном уровне, на момент ПР, ОЛ и

ОИ. Пунктирная линия указывает клиническую значимость (КЗ). Сокращения: ЦИК, циркулирующие иммунные комплексы.

[0044] **Фиг. 5А** представляет собой серию репрезентативных графиков проточной цитометрии, показывающих частоту В-клеток памяти (МВС) с переключением на Dsg-3+ на исходном уровне, на момент ПР и ОЛ для одного пациента с ПО. **Фиг. 5В–5С** представляют собой графики, показывающие частоту циркулирующих В-клеток памяти с переключением на Dsg-3+ у трех пациентов с ПО во время исследования в отношении сывороточных титров аутоантител к Dsg-3 (**Фиг. 5В**) и по моменту времени (**Фиг. 5С**). **Фиг. 5D–5Е** представляют собой графики, показывающие титр антител к Dsg-3 (**Фиг. 5D**) и частоту циркулирующих В-клеток памяти с переключением на Dsg-3+ у пяти пациентов с ПО (**Фиг. 5Е**) (3 с устойчивым клиническим ответом, показанным на **Фиг. 5В–5С**, и 2 с рецидивом после ПР). **Фиг. 5F** представляет собой серию репрезентативных анализов ELISPOT, в которых измеряли общие IgG-ASC (клетки, секретирующие антитела) с высеванием $2,5 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ МКПК на лунку (вверху) и ASC, секретирующие IgG к Dsg-1, с высеванием $1 \times 10^5 - 4 \times 10^5$ МКПК на лунку (внизу), выявленные в МКПК от пациента с ПЛ на исходном уровне (ИУ) и на момент окончания исследования (ОИ). На **Фиг. 5G–H** представлены графики, показывающие частоту Dsg-1-специфических ASC в периферической крови, оцененную в анализе ELISPOT у 3 пациентов с ПЛ во время исследования как в отношении сывороточных титров аутоантител к Dsg-1 (**Фиг. 5G**), так и по моменту времени (**Фиг. 5H**). Значения частоты приведены в виде общей процентной доли ASC IgG.

[0045] **Фиг. 6А–6Е** представляют собой графики, показывающие частоты подгрупп лимфоцитов у пациентов с пузырчаткой. **Фиг. 6А** представляет собой график, показывающий частоту лейкоцитов в МКПК пациентов с пузырчаткой в исследовании эфгартигимода. Пунктирные линии представляют нормальный диапазон $3,9 - 12,7 \times 10^9$ /л лейкоцитов. **Фиг. 6В** представляет собой график, показывающий частоту нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в МКПК пациентов с пузырчаткой в исследовании эфгартигимода. **Фиг. 6С** представляет собой гистограмму, показывающую частоту CD4+ Т-клеток и подгрупп Т-клеток. **Фиг. 6С** представляет собой гистограмму, показывающую частоту CD4+ Т-клеток и подгрупп Т-клеток. Стрелки и линии указывают, как была определена частота родительской популяции. **Фиг. 6Е** представляет собой пару графиков, показывающих частоту и количество CD19+ В-клеток на исходном уровне, на момент ОЛ и ОИ у 9 пациентов из когорты 4 с

устойчивым клиническим ответом. Горизонтальный столбик в каждой колонке представляет медианное значение. Пунктирные линии на графике слева представляют нормальный диапазон 5–22 % CD19+ В-клеток. Пунктирные линии на графике справа представляют нормальный диапазон 80–616 CD19+ В-клеток/мкл. Проводили непараметрический однофакторный анализ ANOVA с апостериорным критерием Данна. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$. Сокращения: МКР, межквартильный размах.

[0046] **Фиг. 7** представляет собой график, показывающий частоту CD19+ В-клеток у пациентов с ПО и ПЛ с устойчивым клиническим ответом, пациентов с рецидивом после ПР и пациентов без клинического ответа во время исследования. Пунктирные линии на графике представляют нормальный диапазон 5–22 % CD19+ В-клеток.

[0047] **Фиг. 8А** и **Фиг. 8В** представляют собой графики, показывающие сводные профили пациентов с ПО (**Фиг. 8А**) и пациентов с ПЛ (**Фиг. 8В**), достигших устойчивого клинического ответа, показывающие дозы преднизона, показатели активности ИППП и общую частоту CD19+ В-клеток в периферической крови, при доступности. Заштрихованная серым область указывает период последующего наблюдения без приема эфгартигимода.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0048] В настоящем раскрытии продемонстрировано, что лечение антагонистом FcRn приводит к уменьшению частоты циркулирующих В-клеток у пациентов, которые отвечают на антагонист FcRn. Кроме того, у пациентов, которые не отвечают на лечение антагонистом FcRn, отсутствует уменьшение частоты В-клеток. Соответственно, в настоящем документе предложены способы мониторинга ремиссии и мониторинга эффективности лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения антагонистом FcRn на основании частоты В-клеток у субъекта. В настоящем документе также предложены способы применения антагониста FcRn для лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта с повышенной частотой В-клеток и у которого был рецидив после предшествующего лечения первым антагонистом FcRn.

[0049] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга эффективности лечения у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, причем субъект имеет опосредованное аутоантителами заболевание, при этом способ включает:

а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем лечение не является эффективным, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или где лечение является эффективным, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0050] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом способ включает: а) введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn; б) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и с) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0051] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом: а) субъекту вводят терапевтически эффективное количество второго антагониста FcRn; б) измеряют *in vitro* частоту В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и с) сравнивают частоту В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и при этом схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0052] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий: (а) введение субъекту одной или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn, (б) введение субъекту одной или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или прекращение лечения первым антагонистом FcRn, если частота В-клеток у субъекта

после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с активным заболеванием у субъекта.

[0053] В одном аспекте в настоящем документе предложен антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом (а) субъекту вводят одну или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn и (b) субъекту вводят одну или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или введение первого антагониста FcRn прекращают, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта.

[0054] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ определения того, требуется ли субъекту, который ранее проходил лечение опосредованного аутоантителами заболевания с использованием первого антагониста FcRn, дополнительное лечение вторым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, при этом если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, то субъект нуждается в дополнительном лечении вторым антагонистом FcRn.

[0055] Также в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий: введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn и при этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему.

[0056] Также в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом терапевтически эффективное количество антагониста FcRn определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

[0057] Дополнительно в настоящем документе предложен способ мониторинга ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем субъект находится в ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания, если частота В-клеток в образце ниже эталонного значения или равна ему.

Определения

[0058] В контексте настоящего документа термин «FcRn» относится к неонатальному Fc-рецептору. Примеры молекул FcRn включают FcRn человека, кодируемый геном FCGRT, приведенным в RefSeq NM_004107. Аминокислотная последовательность соответствующего белка приведена в RefSeq NP_004098.

[0059] В контексте настоящего документа термин «антагонист FcRn» относится к любому агенту, который специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn (например, FcRn человека). В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-область (например, вариантную Fc-область, раскрытую в настоящем документе), которая специфически связывается с FcRn посредством Fc-области и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn. В одном варианте осуществления антагонист FcRn не является полноразмерным антителом IgG. В одном варианте осуществления антагонист FcRn содержит антигенсвязывающий сайт, который связывает целевой антиген, и вариантную Fc-область. В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-фрагмент, содержащий Fc-область или состоящий из нее и не содержащий антигенсвязывающего сайта. В одном варианте осуществления термин «антагонист FcRn» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые специфически связываются с FcRn посредством своего антигенсвязывающего домена или посредством своей Fc-области и ингибируют связывание Fc-области иммуноглобулина (например, аутоантител IgG) с FcRn.

[0060] В контексте настоящего документа термин «Fc-домен» относится к части одной тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области и заканчивающейся на С-конце антитела. Соответственно, полный Fc-домен содержит по меньшей мере часть шарнирного домена (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирную область), домен CH2 и домен CH3.

[0061] В контексте настоящего документа термин «Fc-область» относится к части нативного иммуноглобулина, образованной Fc-доменами его двух тяжелых цепей. Нативная Fc-область является гомодимерной.

5 **[0062]** В контексте настоящего документа термин «вариантная Fc-область» относится к Fc-области с одним или более изменениями по сравнению с нативной Fc-областью. Изменение может включать аминокислотные замены, добавления и/или делеции, присоединение дополнительных фрагментов и/или изменение нативных гликанов. Этот термин охватывает гетеродимерные Fc-области, где все входящие в их состав Fc-домены различаются. Этот термин также охватывает одноцепочечные Fc-
10 области, где входящие в состав Fc-домены связаны друг с другом линкерным фрагментом.

[0063] В контексте настоящего документа термин «FcRn-связывающий фрагмент» относится к части Fc-области, достаточной для обеспечения связывания FcRn.

15 **[0064]** В контексте настоящего документа термин «положение по EU» относится к положению аминокислоты в системе нумерации EU для Fc-области, описанной в Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969) и Rabat et al, в “Sequences of Proteins of Immunological Interest”, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991.

20 **[0065]** В контексте настоящего документа термин «исходный уровень» относится к измеренному значению (например, частоте В-клеток, уровням IgG) у пациента, например в крови пациента, до первого введения (например, внутривенного или подкожного введения) лекарственного средства (например, антагониста FcRn).

25 **[0066]** В контексте настоящего документа термин «опосредованное аутоантителами заболевание» относится к любому заболеванию или нарушению, при котором первопричинная патология вызвана, по меньшей мере частично, патогенными аутоантителами IgG.

[0067] В контексте настоящего документа термин «частота В-клеток» относится к процентной доле В-клеток в общей популяции мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) пациента.
30

[0068] В контексте настоящего документа термины «лечить», «осуществление лечения» и «лечение» относятся к терапевтическим или профилактическим мерам, описанным в настоящем документе. В способах «лечения» применяют введение полипептида субъекту, имеющему заболевание или нарушение или

предрасположенному к такому заболеванию или нарушению, с целью предотвращения, излечения, отсрочки, уменьшения тяжести или облегчения одного или более симптомов заболевания или нарушения или рецидивирующего заболевания или нарушения, или с целью продления выживания субъекта сверх ожидаемой в отсутствие такого лечения.

5 **[0069]** В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» в контексте введения терапевтического средства субъекту относится к количеству терапевтического средства, которое обеспечивает необходимый профилактический или терапевтический эффект.

10 **[0070]** В контексте настоящего документа термин «ремиссия» относится к пациенту, у которого отсутствуют новые маркеры опосредованного аутоантителами заболевания, а маркеры заболевания, присутствовавшие на исходном уровне, полностью устранены или излечены. В одном варианте осуществления у пациента с пузырьчаткой в состоянии клинической ремиссии отсутствуют новые очаги, а все развившиеся очаги полностью заживают.

15 **[0071]** В контексте настоящего документа термин «рецидив» или «обострение» относится к пациенту с опосредованным аутоантителами заболеванием, у которого наблюдается появление физических симптомов и/или повышение уровня маркера опосредованного аутоантителами заболевания после периода ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте осуществления рецидив пузырьчатки относится к появлению по меньшей мере 3 новых очагов пузырьчатки в течение 4-недельного периода, которые не заживают в течение недели, или распространению развившихся поражений.

20 **[0072]** В контексте настоящего документа термин «субъект» включает любого человека или любое отличное от человека животное. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека или отличное от человека млекопитающее. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

25 **[0073]** В контексте настоящего документа термин «приблизительно» или «примерно» применительно к измеряемой величине, такой как дозировка, охватывает отклонения $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$ от заданного значения или
30 диапазона, которые являются приемлемыми для осуществления способов, описанных в настоящем документе.

Антагонисты FcRn

[0074] Антагонисты FcRn, которые подходят для способов и вариантов применения, предложенных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются перечисленными: любое антитело к FcRn или любую вариантную Fc-область.

5 **[0075]** Для получения вариантной Fc-области для применения в способах, описанных в настоящем документе, можно применять Любую Fc-область можно изменять. В целом, Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент получены из иммуноглобулина человека. При этом понятно, что Fc-область может быть получена из
10 иммуноглобулина любого другого вида млекопитающих, включая, например, вид верблюдовых, вид грызунов (например, мышь, крысу, кролика, морскую свинку) или отличных от человека приматов (например, шимпанзе, макаку). Более того, Fc-область или ее часть могут быть получены из любого класса иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и любого изотипа иммуноглобулинов, включая IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В одном варианте осуществления Fc-область представляет собой Fc-область IgG
15 (например, область IgG человека). В одном варианте осуществления Fc-область представляет собой Fc-область IgG1 (например, область IgG1 человека). В одном варианте осуществления Fc-область представляет собой химерную Fc-область, содержащую части нескольких разных Fc-областей. Подходящие примеры химерных Fc-областей описаны в документе US 2011/0243966A1, который в полном объеме
20 включен в данный документ посредством ссылки. Ряд последовательностей генов Fc-областей (например, последовательности генов константной области человека) доступны в форме общедоступных депонированных данных.

[0076] Fc-область может быть дополнительно усечена или содержать внутренние делеции для получения ее минимального FcRn-связывающего фрагмента.
25 Способность фрагмента Fc-области связываться с FcRn может быть определена с использованием любого известного в данной области анализа связывания, например, ELISA.

[0077] Для повышения технологичности описанных в настоящем документе антагонистов FcRn предпочтительно, чтобы входящие в его состав Fc-области не
30 содержали каких-либо остатков цистеина, не участвующих в образовании дисульфидных связей. Соответственно, в одном варианте осуществления Fc-области не содержат свободные остатки цистеина.

[0078] В способах, описанных в настоящем документе, можно использовать любой вариант Fc или его FcRn-связывающий фрагмент, который специфически связывается с FcRn с повышенной аффинностью и уменьшенной зависимостью от pH по сравнению с нативной Fc-областью. В одном варианте осуществления вариантная Fc-область содержит аминокислотные изменения, замены, вставки и/или делеции, которые обеспечивают необходимые характеристики. В одном варианте осуществления биологический препарат содержит или состоит из вариантной Fc-области или ее FcRn-связывающего фрагмента, которые связываются с FcRn с более высокой аффинностью при pH 5,5 по сравнению с соответствующей Fc-областью дикого типа.

10 **[0079]** В одном варианте осуществления вариантная Fc-область или ее FcRn-связывающий фрагмент состоит из двух Fc-доменов. В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно.

[0080] В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность Fc-доменов вариантной Fc-области состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

20 **[0081]** В одном варианте осуществления выделенный 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 состоит из SEQ ID NO: 1.

30 **[0082]** В одном варианте осуществления выделенный 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 состоит из SEQ ID NO: 2.

[0083] В одном варианте осуществления выделенный 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 состоит из SEQ ID NO: 3.

5 **[0084]** В одном варианте осуществления биологический препарат представляет собой эфгартигимод (регистрационный номер CAS 1821402-21-4).

Таблица 1. Аминокислотные последовательности вариантных Fc-областей

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG

10 **[0085]** В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001), батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

15 **[0086]** В одном варианте осуществления антитело, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание Fc-области иммуноглобулина с FcRn, представляет собой нипокалимаб, также известный как M281. Нипокалимаб представляет собой полноразмерное моноклональное антитело IgG1 с «мертвым Fc». Нипокалимаб вводили в виде внутривенной инфузии в клинических испытаниях фазы 2 для лечения миастении гравис (МГ), аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (АГАТА) и гемолитической болезни плода и новорожденных (ГЗПН). Нипокалимаб содержит последовательности легкой цепи (SEQ ID NO: 4) и
20 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 5), приведенные в **таблице 2** ниже.

Таблица 2. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи нипокалимаба

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
4	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAP KLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY AGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMGWVRQAPGKGL EYVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADDT AVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

- [0087]** В одном варианте осуществления антитело, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание Fc-области иммуноглобулина с FcRn, представляет собой розаноликсизумаб, также известный как UCB 7665. Розаноликсизумаб представляет собой полноразмерное гуманизованное моноклональное антитело IgG4. Розаноликсизумаб вводили в виде подкожной инфузии в текущих клинических испытаниях в отношении МГ, иммунной тромбоцитопении (ИТП) и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП).
- 10 Розаноликсизумаб содержит последовательности легкой цепи (SEQ ID NO: 6) и тяжелой цепи (SEQ ID NO: 7), приведенные в **таблице 3** ниже.

Таблица 3. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи розаноликсизумаба

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLV GASGKTYLYWLFQKPG KAPKRLIYLVSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLO GTHFPHFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
7	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGL EWVAYIDSDGDNITYRDSVKGRFTISRDNKSSLYLQMNSLRAED TAVYYCTTGIVRPFLYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0088] В одном варианте осуществления антитело, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание Fc-области иммуноглобулина с FcRn, представляет собой ориланолимаб, также известный как SYNT001. Ориланолимаб представляет собой еще одно полноразмерное гуманизованное моноклональное антитело IgG4. Ориланолимаб вводили в виде внутривенной инфузии в клинических испытаниях фазы 2 для лечения АГАТА. Ориланолимаб содержит последовательности легкой цепи (SEQ ID NO: 8) и тяжелой цепи (SEQ ID NO: 9), приведенные в **таблице 4** ниже.

10 **Таблица 4. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи ориланолимаба**

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
8	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASDHINNWLAWYQQKPGQAPR LLISGATSLETGVPSRFSGSGTGDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYW STPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
9	QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQATGQGL EWIGEIYPRSGNTYYNEKFKGRATLTADKSTSTAYMELRSLRSEDS AVYFCARSTTVRPPGIWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

[0089] В одном варианте осуществления антитело, которое специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание Fc-области иммуноглобулина с FcRn, представляет собой батоклимаб, также известный как IMVT1401/RVT1401/HBM9161.

15 Батоклимаб представляет собой еще одно полноразмерное моноклональное антитело

IgG1 с «мертвым Fc». Батоклимаб вводили в виде подкожной инъекции в текущих клинических испытаниях фазы 2 для лечения МГ и офтальмопатии Грейвса. Батоклимаб содержит последовательности легкой цепи (SEQ ID NO: 10) и тяжелой цепи (SEQ ID NO: 11), приведенные в **таблице 5** ниже.

5 **Таблица 5. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи батоклимаба**

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
10	SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSASNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
11	QLLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSLSSFSYWVWIRQPPGKGL EWIGTIYYSGNTYYNPSLKSRLTISVDTSKNHFLSLKLSVTAADTAV YYCARRAGILTYLDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGKGFYPGSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Способы применения

10 **[0090]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга эффективности лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем лечение не является эффективным, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и при этом лечение является эффективным, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

15 **[0091]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом способ включает: а) введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn; б) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и в) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз

кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0092] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом: а) субъекту вводят терапевтически эффективное количество второго антагониста FcRn; б) измеряют *in vitro* частоту В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и с) сравнивают частоту В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и при этом схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[0093] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий: (а) введение субъекту одной или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn, (б) введение субъекту одной или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или прекращение лечения первым антагонистом FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с активным заболеванием у субъекта.

[0094] В одном аспекте в настоящем документе предложен антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом (а) субъекту вводят одну или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn и (б) субъекту вводят одну или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или введение первого антагониста FcRn прекращают, если частота В-клеток у субъекта после этапа (а) меньше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта.

[0095] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, вводимую внутривенно.

5 **[0096]** В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг, вводимую подкожно.

10 **[0097]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ определения того, требуется ли субъекту, который ранее проходил лечение опосредованного аутоантителами заболевания с использованием первого антагониста FcRn, дополнительное лечение вторым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, при этом если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, то субъект нуждается в дополнительном
15 лечении вторым антагонистом FcRn.

[0098] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после
20 предшествующей терапии первым антагонистом FcRn и при этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему.

[0099] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, где опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, и при этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему.

30 **[00100]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом терапевтически эффективное количество антагониста FcRn определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

[00101] В одном аспекте в настоящем документе предложен второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, при этом терапевтически эффективное количество определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

[00102] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга эффективности лечения у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, причем субъект имеет опосредованное аутоантителами заболевание, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем лечение не является эффективным, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или при этом лечение является эффективным, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

[00103] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ мониторинга ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает: а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта; и б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, причем субъект находится в ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания, если частота В-клеток в образце ниже эталонного значения или равна ему.

[00104] В одном варианте осуществления схему введения доз кортикостероида сокращают до более низкой величины дозы или более низкой частоты введения доз. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему.

[00105] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно в 1,5 раза, в 1,6 раза, в 1,7 раза, в 1,8 раза, в 1,9 раза, в 2 раза, в 2,1 раза, в 2,2 раза, в 2,3 раза, в 2,4 раза, в 2,5 раза, в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 2,8 раза, в 2,9 раза, в 3 раза, в 3,1 раза,

в 3,2 раза, в 3,3 раза, в 3,4 раза, в 3,5 раза, в 3,6 раза, в 3,7 раза, в 3,8 раза, в 3,9 раза, в 4
 раза, в 4,1 раза, в 4,2 раза, в 4,3 раза, в 4,4 раза, в 4,5 раза, в 4,6 раза, в 4,7 раза, в 4,8
 5 раза, в 4,9 раза, в 5 раз, в 5,1 раза, в 5,2 раза, в 5,3 раза, в 5,4 раза, в 5,5 раза, в 5,6 раза, в
 5,7 раза, в 5,8 раза, в 5,9 раза, в 6 раз, в 6,1 раза, в 6,2 раза, в 6,3 раза, в 6,4 раза, в 6,5
 10 раза, в 6,6 раза, в 6,7 раза, в 6,8 раза, в 6,9 раза или в 7 раз больше, чем нормальная
 частота В-клеток.

[00106] В одном варианте осуществления нормальная частота В-клеток
 составляет приблизительно 3 % %, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%,
 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или
 10 30% лимфоцитов. В одном варианте осуществления эталонное значение составляет
 приблизительно 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%,
 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30 %
 лимфоцитов.

[00107] В одном варианте осуществления эталонное значение составляет
 15 приблизительно 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%,
 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%,
 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%,
 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%,
 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%,
 20 87%, 88%, 89%, или 90 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта,
 до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания. В
 одном варианте осуществления эталонное значение составляет более чем
 приблизительно 60 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до
 получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.

[00108] В одном варианте осуществления эталонное значение составляет 10 %
 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%,
 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%,
 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%,
 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%,
 25 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или
 30 90 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-
 либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте
 осуществления эталонное значение составляет больше 60 % от максимальной частоты

В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.

[00109] В одном варианте осуществления эталонное значение составляет 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте осуществления эталонное значение составляет больше 65 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.

[00110] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно на 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % выше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.

[00111] В одном варианте осуществления эталонное значение на 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % выше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления эталонное значение на 10 % 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,

81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90 % выше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.

[00112] В одном варианте осуществления эталонное значение приблизительно в
5 1,5 раза, в 1,6 раза, в 1,7 раза, в 1,8 раза, в 1,9 раза, в 2 раза, в 2,1 раза, в 2,2 раза, в 2,3
раза, в 2,4 раза, в 2,5 раза, в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 2,8 раза, в 2,9 раза, в 3 раза, в 3,1 раза,
в 3,2 раза, в 3,3 раза, в 3,4 раза, в 3,5 раза, в 3,6 раза, в 3,7 раза, в 3,8 раза, в 3,9 раза, в 4
раза, в 4,1 раза, в 4,2 раза, в 4,3 раза, в 4,4 раза, в 4,5 раза, в 4,6 раза, в 4,7 раза, в 4,8
раза, в 4,9 раза, в 5 раз, в 5,1 раза, в 5,2 раза, в 5,3 раза, в 5,4 раза, в 5,5 раза, в 5,6 раза, в
10 5,7 раза, в 5,8 раза, в 5,9 раза, в 6 раз, в 6,1 раза, в 6,2 раза, в 6,3 раза, в 6,4 раза, в 6,5
раза, в 6,6 раза, в 6,7 раза, в 6,8 раза, в 6,9 раза или в 7 раз больше, чем самая низкая
частота В-клеток, измеренная у субъекта после лечения опосредованного
аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.

[00113] В одном варианте осуществления эталонное значение в 1,5 раза, в 1,6
15 раза, в 1,7 раза, в 1,8 раза, в 1,9 раза, в 2 раза, в 2,1 раза, в 2,2 раза, в 2,3 раза, в 2,4 раза,
в 2,5 раза, в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 2,8 раза, в 2,9 раза, в 3 раза, в 3,1 раза, в 3,2 раза, в 3,3
раза, в 3,4 раза, в 3,5 раза, в 3,6 раза, в 3,7 раза, в 3,8 раза, в 3,9 раза, в 4 раза, в 4,1 раза,
в 4,2 раза, в 4,3 раза, в 4,4 раза, в 4,5 раза, в 4,6 раза, в 4,7 раза, в 4,8 раза, в 4,9 раза, в 5
раз, в 5,1 раза, в 5,2 раза, в 5,3 раза, в 5,4 раза, в 5,5 раза, в 5,6 раза, в 5,7 раза, в 5,8 раза,
20 в 5,9 раза, в 6 раз, в 6,1 раза, в 6,2 раза, в 6,3 раза, в 6,4 раза, в 6,5 раза, в 6,6 раза, в 6,7
раза, в 6,8 раза, в 6,9 раза или в 7 раз больше, чем самая низкая частота В-клеток,
измеренная у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания
первым антагонистом FcRn.

[00114] В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение
25 первым антагонистом FcRn в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30
мг/кг, вводимой внутривенно. В одном варианте осуществления субъект ранее
проходил лечение первым антагонистом FcRn в дозе приблизительно 10 мг/кг,
вводимой внутривенно. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил
лечение первым антагонистом FcRn в дозе приблизительно 15 мг/кг, вводимой
30 внутривенно. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение
первым антагонистом FcRn в дозе приблизительно 20 мг/кг, вводимой внутривенно. В
одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение первым антагонистом
FcRn в дозе приблизительно 25 мг/кг, вводимой внутривенно. В одном варианте

[00120] В одном варианте осуществления субъект также ранее проходил лечение кортикостероидом или иммуносупрессором. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом.

5 **[00121]** В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе < 5 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе < 3 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе < 2 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе < 1 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе $< 0,5$ мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе $< 0,4$ мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе $< 0,3$ мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе $< 0,2$ мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил лечение преднизолом в дозе $< 0,1$ мг/кг/сутки.

15 **[00122]** В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более высокую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более низкую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn.

20 **[00123]** В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с большей частотой по сравнению с предшествующим лечением первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с меньшей частотой по сравнению с предшествующим лечением первым антагонистом FcRn.

25 **[00124]** В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 15 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть

недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 20 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 30 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.

5 [00125] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе приблизительно 15 мг/кг один раз в 15 неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе приблизительно 20 мг/кг один раз в 20 неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе приблизительно 25 мг/кг один раз в 25 неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.

[00126] В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от приблизительно 750 мг до 3000 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной 30 дозе 1000 мг или 2000 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель. В одном варианте осуществления эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе приблизительно 750 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели,

приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 5 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 1 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,5 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,4 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,3 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,2 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,1 мг/кг/сутки.

[00129] В одном варианте осуществления схему введения кортикостероида для субъекта сокращают на основании количества В-клеток у субъекта с опосредованным аутоантителами заболеванием. В одном варианте осуществления сокращение схемы введения кортикостероида представляет собой снижение дозы или снижение частоты введения доз кортикостероида. В одном варианте осуществления сокращенная доза кортикостероида составляет < 2 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В одном варианте осуществления сокращенная доза кортикостероида меньше или равна приблизительно 1,5, 1,0, 0,75, 0,5 или 0,2 мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента. В одном варианте осуществления сокращенная доза кортикостероида составляет $< 0,5$ мг преднизона/кг/сутки или его эквивалента.

[00130] В одном варианте осуществления частоту В-клеток измеряют с помощью проточной цитометрии. В одном варианте осуществления В-клетки представляют собой CD19⁺ В-клетки.

[00131] В одном варианте осуществления каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn представляет собой один и тот же антагонист FcRn. В одном варианте осуществления каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn являются разными антагонистами FcRn.

[00132] В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn. В одном варианте осуществления второй антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn.

5 **[00133]** В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).

10 **[00134]** В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно.

15 **[00135]** В одном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

20 **[00136]** В одном варианте осуществления антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3.

25 **[00137]** В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161). В одном варианте осуществления пациент ранее не проходил лечение эфгартигимодом.

30 **[00138]** В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn выбран из группы, состоящей из розаноликсизумаба (UCB7665), нипокалимаба (M281), ориланолимаба (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаба (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161), а второй антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно. В одном варианте осуществления первый антагонист FcRn

выбран из группы, состоящей из розаноликсизумаба (UCB7665), нипокалимаба (M281), ориланолимаба (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаба (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161), а второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

5 **[00139]** В одном варианте осуществления субъект имеет сывороточный уровень патогенных аутоантител IgG, который связан с рецидивом опосредованного аутоантителами заболевания. В одном варианте осуществления патогенное аутоантитело IgG представляет собой антитело к Dsg-3 или антитело к Dsg-1. В одном варианте осуществления уровень патогенного аутоантитела IgG измеряют с помощью ELISA. В одном варианте осуществления сывороточный уровень патогенного аутоантитела IgG у субъекта сравнивают с исходными уровнями.

10 **[00140]** В одном варианте осуществления опосредованное аутоантителами заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного островкового трансплантата, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома (АФС), аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, опосредованного антителами отторжения аллотрансплантата (ОАО), антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА), АНЦА- васкулита, аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунного энцефалита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТП, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (БП), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, спру-целиакии и дерматита, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), синдрома Черджа — Стресс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, болезни холодových агглютининов, обусловленного COVID-19 синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), болезни Крона, отсроченной функции трансплантата после трансплантации почки, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, первичной криоглобулинемии смешанного типа, дефицита фактора VIII, фибромиалгии - фибромиозита, гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена — Барре (СГБ), синдрома Гудпасчера, болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБПН), идиопатической

мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-
 полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая,
 склеротического лишая, красной волчанки, волчаночного нефрита, мембранозной
 5 нейропатии, мембранозной нефропатии, болезни Меньера, смешанного заболевания
 соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза,
 сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (ММН), болезни,
 связанной с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину
 (БСАМОГ), миастении гравис (МГ), генерализованной миастении гравис (гМГ),
 10 глазной миастении гравис (ГМГ), миозита, нейромиеелита зрительного нерва (НМЗН),
 паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, пузырчатки
 обыкновенной (ПО), пузырчатки листовидной (ПЛ), пернициозной анемии, узелкового
 полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической
 полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (ДМ), некротизирующей аутоиммунной
 миопатии (НАМ), антисинтетазного синдрома (АСиС), первичной
 15 агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического
 артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера,
 ревматоидного артрита (РА), саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена,
 отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности,
 системной красной волчанки (СКВ), артериита Такаясу, токсического эпидермального
 20 некролиза (ТЭН), синдрома Стивенса — Джонсона (ССД), височного
 артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической
 пурпуры (ТТП), эндокринной офтальмопатии, язвенного колита, увеита, аутоиммунной
 гемолитической анемии с тепловыми антителами (АГАТА), герпетического
 дерматита, васкулита, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими
 25 антителами васкулитов, витилиго и гранулематоза Вегнера.

[00141] В одном варианте осуществления опосредованное аутоантителами
 заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную (ПО). В одном варианте
 осуществления опосредованное аутоантителами заболевание представляет собой
 пузырчатку листовидную (ПЛ).

30 **[00142]** В одном варианте осуществления субъект имеет один или более
 физических симптомов опосредованного аутоантителами заболевания после лечения
 первым антагонистом FcRn. В одном варианте осуществления один или более
 физических симптомов включают, без ограничения перечисленными, утомляемость
 или слабость глазных мышц, утомляемость или слабость скелетных мышц,

утомляемость или слабость дыхательных мышц, инвалидизирующую утомляемость, нечеткую речь, удушье, нарушение глотания, двоящееся или нечеткое зрение, ограничение подвижности, требующее помощи, одышку, дыхательную недостаточность, волдыри, включая волдыри на коже и во рту.

5

ПРИМЕРЫ

[00143] Следующие примеры предложены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

Пример 1. Анализ клинических, серологических и иммунологических параметров при пузырьчатке, модельном IgG-опосредованном органоспецифическом аутоиммунном заболевании, после лечения эфгартигимодом

10

[00144] Для исследования изменений системных иммунных сигнатур во время длительного лечения антителами к FcRn оценивали титры аутореактивных и защитных антиинфекционных антител и фенотипы В-клеток и Т-клеток в периферической крови пациентов с пузырьчаткой, проходивших лечение эфгартигимодом в течение до 34 недель.

15

A. Методы

Дизайн исследования и терапевтическое вмешательство

20

[00145] Постепенно вводили длительное лечение эфгартигимодом в открытом неконтролируемом испытании фазы 2 (NCT03334058) у пациентов с пузырьчаткой обыкновенной (ПО) или пузырьчаткой листовидной (ПЛ) от легкой до умеренной степени. Семеро пациентов (7 ПО) проходили лечение в течение 15 недель в когорте 3 и 15 пациентов (8 ПО, 7 ПЛ) проходили лечение в течение до 34 недель в когорте 4. ПО или диагноз подтверждали с помощью положительной прямой иммунофлуоресценции и положительной непрямой иммунофлуоресценции и/или ELISA десмоглеина (Dsg)-1/3. У пациентов был либо впервые поставлен диагноз, либо произошел рецидив со степенью тяжести заболевания от легкой до умеренной (индекс площади поражения пузырьчаткой (ИППП) < 45 на исходном уровне). Периоду лечения предшествовал период скрининга продолжительностью до 3 недель, а за ним следовал период последующего наблюдения без лечения продолжительностью 10 недель. В когорте 3

25

30

эфгартигимод вводили внутривенно (в/в) раз в неделю в дозе 10 мг/кг в течение 4 недель в качестве индукционного периода с последующим в/в введением раз в две недели в течение 12 недель в качестве периода поддерживающей терапии. В когорте 3 эфгартигимод начинали вводить в качестве монотерапии или в комбинации с 20 мг/сутки преднизона по решению исследователя, при этом дозу преднизона сокращали, начиная во время периода поддерживающей терапии. В когорте 4 эфгартигимод вводили в/в еженедельно в дозе 25 мг/кг массы тела до окончания периода консолидирующей терапии (ОКТ, определяемого как время, когда в течение минимум 2 недель не развивались новые очаги, а большинство, т. е. приблизительно 80 %, развившихся очагов заживали), после чего пациентам вводили дозу эфгартигимода 25 мг/кг раз в две недели.

[00146] В когорте 4 эфгартигимод начинали вводить в сочетании с сопутствующим преднизонам (20 мг/сутки) в случае всех пациентов с впервые диагностированным заболеванием и пациентов с рецидивом, прекративших терапию или принимающих сокращенную дозу, при которой произошел рецидив. Пероральную дозу преднизона можно постепенно сокращать, начиная с ОКТ. Во время исследования не допускались другие виды системного лечения пузырчатки, при этом допускалось применение местных кортикостероидов, анальгетиков и поддерживающего лечения для терапии кортикостероидами (например, витамин D, ингибиторы протонной помпы, специальные рационы).

Этика

[00147] Исследование проводили в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и в соответствии со всеми релевантными законами конкретной страны. Протокол исследования и вся другая соответствующая касающаяся исследования информация были рассмотрены и одобрены этическими комитетами или институциональными наблюдательными советами каждого центра.

Анализ иммуноглобулина

[00148] Фармакодинамический анализ включал сывороточные уровни общего IgG, подклассов IgG и аутоантител к Dsg-1 и к Dsg-3 по данным ELISA (Euroimmun, Германия). Сывороточные уровни защитных вакцинных антител к столбнячному анатоксину (ТТ, непрямой EIA, Virotech), вирусу ветряной оспы (VZV, CLIA, Diasorin) и капсульному полисахариду пневмококков (PCP, EIA, The Binding Site Group)

измеряли для всех пациентов. Для определения подклассов антител IgG к Dsg-3 в разные моменты времени проводили специальный тест Addressable Laser Bead ImmunoAssay (ALBIA). Вкратце, 20 мкг антитела к HIS (клон HIS.H8) связывали с $1,25 \times 10^6$ флуоресцентных COOH-микросфер Bio-Plex R (Bio-Rad, USA) с помощью набора для аминного сочетания Bio-PlexR (Bio-Rad) в соответствии с протоколом производителя. После связывания покрытые гранулы использовали незамедлительно или хранили при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в темноте. Перед использованием 100 нг рекомбинантного Dsg-3, экспрессирующего метку 6×His, инкубировали с 1000 гранулами в течение 15 мин при комнатной температуре (КТ), а затем промывали. Непосредственно перед использованием покрытые гранулы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд. Затем 10 мкл гранул (содержащих 1000 гранул) добавляли в 100 мкл сыворотки пациентов или контролей, разведенной 1/100 в ФСБ с Ca^{2+} и Mg^{2+} и дополненной 1 % ФБС; в плоскодонных планшетах Bio-Plex Pro (Bio-Rad). Планшеты инкубировали в течение 90 минут при КТ в темноте на шейкере для планшетов при 850 об/мин. В каждый анализ были включены холостой образец (без сыворотки), отрицательные контроли (сыворотка здорового донора) и положительные контроли (положительная по антителам к Dsg-3 сыворотка человека). Гранулы собирали с помощью магнитной мойки (Bio-Rad) и три раза промывали 150 мкл ФСБ 1×, содержащего 0,1 % Твин-20. Добавляли биотинилированное вторичное антитело мыши, специфическое в отношении подкласса IgG человека (Southern Biotech, USA) (в разведении 1/125 в случае антитела к IgG1 и в случае антитела к IgG2, в разведении 1/200 в случае антитела к IgG3 и антитела к IgG4), в течение 45 минут при КТ в условиях встряхивания. После промывки гранулы инкубировали с 50 мкл стрептавидин-R-фикоэритрина в разведении 1/400 в течение 15 мин. В конце гранулы ресуспендировали в 100 мкл ФСБ и определяли среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ) на устройстве Bio-PlexR, используя программное обеспечение Bio-PlexR Manager Software 4.0 (Bio-Rad). Для определения реактивных антител к Dsg-3 был установлен порог положительности как среднее значение, полученное от 36 здоровых доноров, плюс 2 стандартных отклонения. Использовали ELISA для антител к Dsg-1 (Euroimmun, Германия) с модификациями системы детекции, чтобы идентифицировать подклассы антител IgG к Dsg-1. В частности, в ELISA HRP-конъюгированное кроличье антитело к IgG человека заменяли на HRP-конъюгированное антитело к IgG1 человека или HRP-конъюгированное антитело к IgG4 человека (Southern Biotech, США) для детектирования Dsg-1-специфических подклассов IgG и использовали в разведении

1/10000. Набор CIC-C1q EIA (A001, Quidel) использовали для детектирования уровней C1q-ассоциированных агрегатов IgG (циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)) в сыворотке выбранных пациентов в разные моменты времени в соответствии с протоколом производителя.

5 Выделение моноклеарных клеток периферической крови (МКПК)

[00149] В общей сложности 60–80 мл цельной крови собирали в десять пробирок BD Vacutainer СРТ, немедленно перемешивали и центрифугировали в течение двух часов после сбора крови при комнатной температуре (КТ) для разделения МКПК и эритроцитов. После центрифугирования МКПК ресуспендировали в плазме и
10 перевозили в аналитическую лабораторию в Марбургском университете Филиппса в течение 24 часов. После получения образца пробирки подвергали очистке МКПК и анализу методом проточной цитометрии. Оставшиеся клетки подвергали криоконсервации для последующего анализа.

Фенотипическое профилирование с помощью мультипараметрической

15 проточной цитометрии и детектирования Dsg3-специфических В-клеток

[00150] МКПК дважды промывали ФСБ + 1 % ФБС и окрашивали 1×10^6 клеток для анализа Т-клеток и В-клеток, включая выявление Dsg3-специфических В-клеток. Для панельного анализа Т-клеток использовали следующие антитела: мышинное антитело к CD4 человека (RPA-T4, Biolegend), мышинное антитело к CD45RA человека
20 (HI100, Biolegend), мышинное антитело к CXCR5 человека (J252D4, Biolegend), мышинное антитело к CD25 человека (M-A251, Biolegend), мышинное антитело к CD127 человека (A019D5, Biolegend), мышинное антитело к CXCR3 человека (G025H7, Biolegend) и мышинное антитело к CCR6 человека (G034E3, Biolegend). Для панельного анализа В-клеток использовали следующие антитела: мышинное антитело к CD45
25 человека (2D1, Biolegend), мышинное антитело к CD19 человека (H1B19, Biolegend), мышинное антитело к CD27 человека (M-T271, Biolegend), мышинное антитело к CD38 человека (HВ-7, Biolegend), мышинное антитело к CD24 человека (ML5, Biolegend), мышинное антитело к IgM человека (МНМ-88, Biolegend), мышинное антитело к IgD человека (IA6-2, Biolegend) и мышинное антитело к CD138 человека (MI15, Biolegend).
30 Меченый AlexaFluor 647 рекомбинантный Dsg3 человека (внеклеточный домен, ак 1–566), полученный в бакуловирусной экспрессионной системе, был включен в отдельную панель окрашивания В-клеток. Стратегия гейтинга показана на **Фиг. 1** для одного репрезентативного пациента.

Детектирование Dsg-специфических В-клеток с помощью анализа ELISPOT

[00151] Частоты циркулирующих общих IgG и секретирующих Dsg-специфические антитела IgG клеток (ASC) определяли с помощью анализа IgG человека ELISPOT Basic (Mabtech, Nacka Strand, Швеция). МКПК от пациентов с

5 пузырьчаткой из описанного выше клинического испытания предварительно стимулировали с использованием R848 (1 мкг/мл) и rhIL2 (10 нг/мл) в полной среде (RPMI-1640, дополненной 10 % фетальной бычьей сывороткой, 2 mM L-глутамина, 100 Е/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина) в 96-луночных планшетах в течение 72 часов при 37 °С. Планшеты ELISPOT MAIPS-4510 (Merck Millipore, Darmstadt,

10 Германия) покрывали в течение ночи при 4 °С человеческими антителами к IgG. Планшеты промывали и блокировали полной средой перед использованием. Предварительно стимулированные МКПК промывали, ресуспендировали в полной среде и переносили в планшет, а затем инкубировали в течение 24 часов с $1 \times 10^5 - 4 \times 10^5$ МКПК на лунку для выявления ASC, секретирующих антитела IgG к Dsg-1 и к Dsg-3, и

15 с $2,5 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ МКПК на лунку для выявления общих IgG-ASC. IgG-ASC выявляли путем добавления биотинилированного мышиного IgG к IgG человека. Частоты ASC, секретирующих антитела IgG к Dsg-1 или к Dsg-3, рассчитывали после инкубации в течение 2 часов с мечеными гистицином рекомбинантными белками Dsg-1 или Dsg-3 (1 мкг/мл) в фосфатно-солевом буферном растворе с кальцием (Eurobio, Les Ulis,

20 Франция). Затем добавляли биотинилированные антитела к гистицину (0,5 мкг/мл) (Abcam, Cambridge, Великобритания). Для детектирования пятен использовали конъюгированную со стрептавидином пероксидазу и субстрат тетраметилбензидин. Количество пятен определяли с помощью планшетных ридеров ELISPOT и программного обеспечения ImmunoSpot (CTL Europe GmbH, Bonn, Германия).

25 Результаты выражали в виде частот Dsg-специфических IgG-ASC среди общего количества IgG-ASC. Чувствительность и специфичность анализа ELISPOT оценивали при соотношении 1 Dsg-3-специфическая ASC/105 общих ASC и 100 %, соответственно.

Статистические анализы

30 **[00152]** Для анализа данных использовали описательные статистические методы. Сводные данные (среднее значение, стандартная погрешность, медианное значение, диапазон) наносили на график по дням/моментам времени исследования.

Б. *Результаты*

Устойчивый клинический ответ и подавление аутоантител

[00153] Клинические результаты и характеристики пациентов с ИП и ПЛ в когортах 3 и 4, которые получали длительное лечение эфгартигимодом (15 и до 34 5 недель соответственно), приведены в **таблице 6**, при этом клинические результаты показаны на **Фиг. 2А** (символы, используемые на фигурах для выбранных пациентов, показаны на **Фиг. 2В**). Девять пациентов в когорте 4 (пациенты 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11 и 12) достигли ПР в какой-либо момент времени в ходе испытания при приеме эфгартигимода (до дня 239) и низкой дозы преднизона, из них шесть пациентов 10 (пациенты 1, 4, 5, 7, 8 и 9) находились в состоянии ПР на момент окончания исследования (окончание 10-недельного периода без приема эфгартигимода). Четыре пациента достигли полной клинической ремиссии на минимальной терапии (ПРмин), определяемой как отсутствие новых или развившихся очагов во время прохождения 15 пациентом минимальной терапии, при этом минимальная терапия определяется как доза преднизона (или эквивалента), меньшая или равная 10 мг/сутки в течение по меньшей мере двух месяцев, в какой-либо момент времени в ходе исследования. У пациента 3 наблюдалась низкая активность заболевания с показателем активности ИППП 3 после ПР, а у двух пациентов (11 и 12) произошел рецидив до показателя активности ИППП > 10. Три пациента (пациенты 2, 6 и 10) продемонстрировали 20 клиническое улучшение и сохраняли статус клинического улучшения до окончания исследования: пациенты 2 и 10 достигли и сохранили это статус на момент ОКТ, пациент 6 достиг КЗ и имел показатель активности ИППП 1 на момент окончания исследования. В когорте 3 пять из семи пациентов достигли ПР в какой-либо момент времени в ходе исследования (пациенты 16, 19, 20, 21 и 22), при этом четыре из этих 25 пациентов находились в состоянии ПР на момент окончания периода последующего наблюдения без лечения (пациенты 16, 20, 21 и 22).

Таблица 6. Исходные характеристики пациентов, получающих длительное лечение эфгартигимодом в когортах 3 и 4.

пациент	Анамнез пузырчатки	Пол	Возраст	Тип пузырчатки	Активность ИППП на исходном уровне	Доп. анализы
Когорта 4						
1	Рецидив	Ж	63	ПЛ	9	С, КИ
2	Рецидив	Ж	48	PV C	27,6	S

пациент	Анамнез пузырчатки	Пол	Возраст	Тип пузырчатки	Активность ИППП на исходном уровне	Доп. анализы
3	Рецидив	М	57	ПЛ	20,3	С, КИ
4	Впервые поставленный диагноз	Ж	42	ПЛ	34,5	С, КИ, Ф
5	Рецидив	Ж	62	ПО С	14,6	С, КИ
6	Рецидив	М	66	ПО СК	11	С, КИ
7	Рецидив	Ж	85	ПЛ	11,2	С, КИ
8	Впервые поставленный диагноз	М	47	ПО СК	10,3	С, КИ, Ф
9	Впервые поставленный диагноз	М	67	ПЛ	19	С, КИ
10	Рецидив	Ж	36	ПЛ	30,2	С, КИ
11	Впервые поставленный диагноз	М	58	ПО С	2	КИ
12	Впервые поставленный диагноз	Ж	66	ПО СК	7,3	КИ
13	Впервые поставленный диагноз	Ж	51	ПЛ	30,3	КИ
14	Впервые поставленный диагноз	М	22	ПО СК	39,9	
15	Рецидив	М	30	ПО С	28,4	
Когорта 3						
16	Впервые поставленный диагноз	Ж	40	ПО С	2	
17	Рецидив	М	36	ПО СК	3	
18	Рецидив	Ж	48	ПО С	12	
19	Рецидив	Ж	52	ПО С	1	
20	Впервые поставленный диагноз	Ж	65	ПО СК	23	С
21	Рецидив	Ж	30	ПО СК	18,9	С
22	Рецидив	Ж	54	ПО СК	14	

Перечень пациентов, анамнез пузырчатки, пол, возраст, тип пузырчатки и активность ИППП на исходном уровне. ИППП, индекс площади поражения пузырчаткой; ПО,

пузырчатка обыкновенная; ПЛ, пузырчатка листовидная; С, слизисто-доминантный; СК, слизисто-кожный; К, кожный. В колонке поданализов указан тип проводимого анализа: С, серология; КИ, клеточный иммунитет; Ф, фотография.

5 [00154] На Фиг. 2С и 2D приведены данные по репрезентативному пациенту с ПО и репрезентативному пациенту с ПЛ, соответственно, из когорты 4, которые оба демонстрировали ответ на лечение эфгартигимодом. Их клинический ответ демонстрируется улучшением очевидных физических симптомов и их клиническими и серологическими профилями (Фиг. 2С и Фиг. 2D). Пациент с ПО (пациент 8) имел
10 показатель активности ИППП 10,3 на исходном уровне, снижение которого наблюдали после первого лечения (Фиг. 2С). Кроме того, волдыри на слизистых оболочках пациента с ПО зажили ко дню 15. Пациента с ПЛ имел показатель активности ИППП 34,5 на исходном уровне, снижение которого также наблюдали после первого лечения. Очаги на коже пациента с ПЛ постепенно уменьшались с течением времени и были
15 полностью устранены к дню 281 (Фиг. 2D). Важно отметить, что оба пациента не демонстрировали активного заболевания в течение 10-недельного периода наблюдения после последнего лечения эфгартигимодом.

[00155] У репрезентативных пациентов уровни общего IgG и ТТ-, РСР- и VZV-специфических антител оставались подавленными до приблизительно 70 % в течение
20 периода лечения и восстанавливались до исходных уровней во время последующего наблюдения без лечения (Фиг. 2С и Фиг. 2D). У обоих пациентов наблюдалось раннее и продолжительное снижение уровней антител к Dsg. В течение десяти недель периода последующего наблюдения без лечения у пациента с ПЛ (пациент 4) не наблюдалось повторного появления антител к Dsg1, а у пациента с ПО (пациент 8) наблюдалось
25 повторное появление антител к Dsg3 на более низких уровнях, чем до лечения (примерно 50 %) (Фиг. 2С и Фиг. 2D). Пациент 4 получал 0,15 мг/кг/сутки преднизона во время периода последующего наблюдения без приема эфгартигимода, доза которого была дополнительно снижена до 0,11 мг/кг/сутки во время последнего визита исследования, тогда как доза пациента 8 составляла 0,16 мг/кг/сутки во время 10-
30 недельного периода без приема эфгартигимода.

Подавление подтипов аутоантител к Dsg

[00156] В случае пузырчатки заболевание в основном связано с образованием аутоантител к десмоглеину (Dsg), группе трансмембранных десмосомальных

гликопротеинов, отвечающих за структурную целостность эпидермиса. В случае пузырьчатки обыкновенной (ПО) эти антитела в основном нацелены на Dsg-3, а в случае пузырьчатки листовидной (ПЛ) эти антитела в основном нацелены на Dsg-1.

[00157] Поскольку для ПО и ПЛ в основном характерны IgG4, а другие подтипы IgG в меньшей степени, проводили анализ ALBIA Dsg-3 для шести пациентов с 5 пузырьчаткой, а модифицированный ELISA для антител к Dsg-1 (Euroimmun) проводили для шести пациентов с ПЛ, которые получали длительное лечение эфгартигимодом в когортах 3 и 4 и достигли устойчивого клинического ответа. Пациенты, исследуемые в этих анализах, указаны в **таблице 6**, а титры антител к Dsg-1/3 приведены в **таблице 7**.
10 На исходном уровне гетерогенные подклассы антител IgG1-4 к Dsg-1/3 были выявлены у разных пациентов. У пациентов с исходными уровнями, превышающими порог положительности, наблюдалось снижение уровня аутоантител IgG1 к Dsg-3 ниже порога положительности в случае 3 из 3 пациентов (**Фиг. 3А**) и антител IgG4 к Dsg-3 в случае 2 из 3 пациентов (**Фиг. 3D**). Аутоантитела IgG2 к Dsg-3, присутствующие у 3
15 пациентов, значительно снижались, хотя только у 1 пациента они были снижены ниже порога положительности на момент окончания исследования (**Фиг. 3В**); аутоантитела IgG3, присутствующие у одного пациента на исходном уровне, были подавлены ниже порога положительности (**Фиг. 3С**). Шесть пациентов с ПЛ, для которых проводили анализ подклассов, демонстрировали преобладающую сигнатуру IgG4 среди
20 аутоантител к Dsg-1 (**Фиг. 3F**), тогда как у одного пациента наблюдались аутоантитела IgG1 (**Фиг. 3E**). Анализ титров IgG к Dsg-1 с течением времени показал снижение уровней Dsg-1-специфических антител IgG1 и IgG4 после клинического ответа, которые оставались подавленными на момент окончания исследования (**Фиг. 3E** и **Фиг. 3F**). Таким образом, можно сделать вывод, что эфгартигимод снижает титр
25 антител к Dsg независимо от анализируемого подтипа IgG.

[00158] Эти результаты демонстрируют, что лечение эфгартигимодом приводит к уменьшению аутоантител, обуславливающих заболевание пузырьчаткой, и что это снижение сохраняется в течение длительного периода времени после лечения. Кроме того, клиническая польза у пациентов была непосредственно связана со снижением
30 титров патогенных аутоантител. Снижение уровня IgG к Dsg-1 было более стабильным среди пациентов, тогда как изменение уровней IgG к Dsg-3 было более вариабельным.

Таблица 7. Сводные данные по индивидуальным клиническим и серологическим ответам у пациентов из когорт 3 и 4, которые достигли устойчивого клинического ответа.

Пациент	Диагноз	Активность ИППП			Титр антител к Dsg-1			Титр антител к Dsg-3		
		ИУ	ОЛ	ОИ	ИУ	ОЛ	ОИ	ИУ	ОЛ	ОИ
2	ПО	27,6	3	2	79	НВ	НВ	380	168	316
5	ПО	14,6	0	0	18	НВ	НВ	4440*	504	632
6	ПО	11	3	1	-	-	-	728	232	276
8	ПО	10,3	1	0	69	НВ	НВ	920*	152	380
20	ПО	23	0	0	129	НВ	НВ	2208*	63	272
21	ПО	18,9	0	0	252	151	80	1738*	452	412
1	ПЛ	9	0	0	75	12	29	-	-	-
3	ПЛ	20,3	2,9	3	252	40	76	-	-	-
4	ПЛ	34,5	3	0	444	НВ	НВ	-	-	-
7	ПЛ	11,2	0	0	62	29	29	-	-	-
9	ПЛ	19	1	0	700	115	652	52	НВ	НВ
10	ПЛ	30,2	5,3	6,3	660	112	127	-	-	-

5 ИУ, исходный уровень; ОЛ, окончание лечения; ОИ, окончание исследования; НВ, не выявляемый; ИППП, индекс площади поражения пузырьчаткой; ПЛ, пузырьчатка листовидная; ПО, пузырьчатка обыкновенная.

*значения, определенные в исследовательской лаборатории на оставшихся образцах сыворотки. Во время испытания верхний предел количественного определения составлял 800 ЕО/мл.

10

Подавление циркулирующих иммунных комплексов

[00159] Имунокомплексы встречаются у здоровых индивидуумов, но их образование ожидаемо может быть повышено при аутоиммунных заболеваниях и частично будет обуславливать и/или усугублять патологии. Поскольку на время полужизни иммунных комплексов, содержащих в основном IgG, также может влиять биология FcRn, уровни ЦИК исследовали у тех же самых шести пациентов с ПО и шести пациентов с ПЛ. Для этих пациентов проводили анализ ЦИК IgG с помощью ELISA C1q, который позволяет выявлять комплемент-фиксированные антитела IgG. Уровни ЦИК IgG считаются клинически значимыми при $\geq 4,0$ мкг экв./мл. У четырех

20

пациентов присутствовали повышенные уровни ЦИК, но наблюдалось заметное снижение ЦИК во время лечения эфгартигимодом (**Фиг. 4А** и **Фиг. 4В**), что согласуется с наблюдаемым улучшением их клинического состояния.

Изменения в Dsg-3+ и Dsg-1+ В-клетках

5 **[00160]** На основании наблюдения продолжительного подавления аутоантител к Dsg по сравнению с общим сывороточным IgG у пациентов с пузырчаткой после лечения эфгартигимодом, анализировали МКПК пациентов с ПО для определения развития Dsg-3-специфических В-клеток. Сбор МКПК проводили только для пациентов когорты 4 (n = 15) и успешно выделили их у 12 пациентов (5 ПО, 7 ПЛ), из которых 9 (3
10 ПО, 6 ПЛ) достигли устойчивого клинического ответа.

[00161] Частоту Dsg-3+ В-клеток на периферии идентифицировали путем окрашивания в отношении CD45+, CD19+ и CD27+ В-клеток памяти (МВС) и флуоресцентно меченного антигена Dsg-3 (**Фиг. 5А**). Дополнительное окрашивание IgM и IgD было включено перед гейтингом на клетках Dsg-3+ для идентификации В-клеток памяти с переключенным классом (**Фиг. 1**). В-клетки Dsg-3+ идентифицировали в рамках CD27+ IgM- IgD- клеток, которые, как известно, несут антиген-специфические В-клетки (**Фиг. 5А, В и С**). В соответствии с известными данными, Dsg-3-специфические В-клетки редко наблюдали в периферической крови, а детектировали главным образом на исходном уровне и с более высокими частотами у пациентов с
15 более высокими сывороточными уровнями антител к Dsg-3. Снижение количества антиген-специфических МВС было заметным, когда пациенты 5, 6 и 8 достигали ПР и на момент окончания лечения. У двух пациентов с ПО, у которых произошел рецидив после ПР, также наблюдалось снижение количества Ag-специфических В-клеток во время ПР (**Фиг. 5D и 5E**), и не наблюдалось дополнительного повышения частоты Dsg-
20 3+ В-клеток, что, возможно, указывает на устойчивые тканевые антиген-специфические ответы при рецидиве.

[00162] В дополнение к оценке частоты Dsg-3+ В-клеток у пациентов с ПО, измеряли Dsg-1-специфические ASC с помощью ELISPOT. Хотя анализы ELISPOT проводили для всех образцов, низкая жизнеспособность клеток после размораживания и отзыв согласия пациентов на ретроспективный анализ ограничили анализ данных
30 пациентами 3, 4 и 7. На исходном уровне ASC IgG к Dsg-1 были выявлены у всех 3 оцениваемых пациентов с ПЛ и были выявлены с более высокой частотой у пациентов с более высокими сывороточными уровнями антител к Dsg1 (**Фиг. 5F, G и H**). После

лечения эфгартигимодом и параллельными низкими дозами преднизона ASC IgG к Dsg-1 более не были выявляемыми на момент окончания исследования. У двух пациентов исчезновение ASC, продуцирующих IgG к Dsg-1, было выявлено во время визита ПР (в дни 44 и 275, соответственно). Один пациент демонстрировал потерю ASC IgG к Dsg-1 на момент окончания лечения, при этом ПР была достигнута на 47 дней позже во время периода последующего наблюдения без лечения.

Фенотипы Т-клеток и В-клеток во время лечения эфгартигимодом

[00163] Помимо вырабатывающих аутоантитела В-клеток, классические Т-хелперные клетки типа 2 (Th2), как правило, считаются центральными участниками в патологии пузырчатки; однако последние достижения в клинической иммунологии указывают на дополнительные подгруппы Т-клеток, а именно Т-хелпер-17/Т-фолликулярный хелпер-17 (Th17/Tfh17), эффективно стимулирующие выработку аутоантител у пациентов с пузырчаткой. Таким образом, затем исследовали, влияет ли длительное лечение на основные подгруппы Т-клеток и В-клеток в дополнение к антигенспецифическому контексту. Важно отметить, что лечение не влияло на глобальные уровни общих лейкоцитов, общих лимфоцитов, моноцитов или нейтрофилов (**Фиг. 6А и 6В**). Продольный анализ МКПК у этих пациентов в 4 разных моментах времени не выявил изменений в общих субпопуляциях Т-клеток. В частности, CD4+ Т-клетки были стабильными без значительных изменений в подгруппах Th1, Th2, Th17 или Tfh1, Tfh2, Tfh17 (**Фиг. 6С**).

[00164] Исходная частота общих В-клеток как доля общих лимфоцитов была гетерогенной и находилась в диапазоне от 6,2 % до 30,9 %, что указывает на высокую частоту В-клеток у некоторых индивидов, возможно, вследствие активации и пролиферации В-клеток. Неожиданно, анализ В-клеток выявил уменьшение медианного значения числа общих CD19+ В-клеток на периферии у всех девяти пациентов, но без влияния на состав подгрупп В-клеток для тестируемых маркеров, включая CD27+ клетки памяти (**Фиг. 6D и 6E**). После лечения медианные уровни CD19+ В-клеток оставались в пределах нормальных диапазонов.

[00165] Наиболее высокие частоты В-клеток в испытании наблюдали у пациентов 11 и 12, у которых произошел рецидив до активности ИППП > 10 после достижения ПР. В последний поддающийся оценке момент времени не было отмечено повышения частоты В-клеток относительно исходного уровня. Пациент 13 с ПЛ не демонстрировал

клинического ответа на лечение эфгартигимодом и не демонстрировал изменений количества CD19+ В-клеток (**Фиг. 2А** и **Фиг. 7**).

Воздействие преднизона у пациентов с длительным лечением эфгартигимодом

[00166] Эффект эфгартигимода на частоту В-клеток, вероятно, не обусловлен параллельным лечением преднизона, поскольку уровни В-клеток у пациентов в группе монотерапии преднизона при пузырьчатке в испытании RITUX 3 (клиническое испытание ритуксимаба) не были затронуты. Тем не менее анализировали потенциальное влияние параллельного воздействия преднизона на наблюдаемые фармакодинамические и иммунологические эффекты, описанные выше. Как видно в общей популяции исследования, ранняя клиническая эффективность эфгартигимода позволила осуществить раннее сокращение дозы стероидов. Этот эффект был более выраженным у пациентов, которые достигли устойчивого клинического ответа после длительного лечения эфгартигимодом в когортах 3 и 4. У пациентов, которые достигли ПР в какой-либо момент времени исследования, средняя суточная доза преднизона до ПР составляла 0,255 мг/кг/сутки в случае пациентов когорты 4 (n = 9) и 0,18 мг/кг/сутки в случае пациентов когорты 3 (n = 5) (**таблица 8**), а снижение частоты В-клеток не было связано с более высокими дозами преднизона (**Фиг. 8А** и **Фиг. 8В**).

Таблица 7. Клинический статус и уровни параллельных доз преднизона с течением времени в когортах 3 и 4.

	Анамнез пузырчатки	Пол	Возраст	Тип пузырчатки	Активность ИППП на исходном уровне	Задержка до первого рецидива после КЗ (дни)	Доза преднизона во время первого рецидива (мг/кг/сутки)	Клинический статус на момент последней оценки/активность ИППП	Начальная доза преднизона (мг/кг/сутки)	Доза преднизона на момент последней оценки (мг/кг/сутки)	Средняя суточная доза преднизона до ПР (мг/кг/сутки)	Средняя суточная доза пред- низона на протяжении исследова- ния (мг/кг/сутки)
Когорта 4												
1	Рецидив	Женский	63	ПЛ	9			ПР / 0	0,28	0	0,273	0,080
2	Рецидив	Женский	48	ПО С	27,6			ОКГ / 2	0,28	0,35		0,278
3	Рецидив	Мужской	57	ПЛ	20,3	211	0,08	А3 / 3	0,24	0,06	0,111	0,108
4	Впервые поставленный диагноз	Женский	42	ПЛ	34,5			ПР / 0	0,31	0,11	0,218	0,207
5	Рецидив	Женский	62	ПО С	14,6			ПР / 0	0,37	0,13	0,370	0,194
6	Рецидив	Мужской	66	ПО СК	11			КЗ / 1	0,10	0,10		0,100
7	Рецидив	Женский	85	ПЛ	11,2			ПР / 0	0,22	0,06	0,215	0,100
8	Впервые поставленный диагноз	Мужской	47	ПО СК	10,3			ПР / 0	0,31	0,16	0,310	0,243
9	Впервые поставленный диагноз	Мужской	67	ПЛ	19			ПР / 0	0,06	0,19	0,235	0,223
10	Рецидив	Женский	36	ПЛ	30,2	63	0,20	ОКГ / 6,3	0,40	0,20		0,318
11	Впервые поставленный диагноз	Мужской	58	ПО С	2	200	0,23	А3 / 27,9	0,23	1,8	0,230	0,347
12	Впервые поставленный диагноз	Женский	66	ПО СК	7,3	82	0,08	А3 / 10,9	0,33	0,98	0,330	0,310
13	Впервые поставленный диагноз	Женский	51	ПЛ	30,3			- / 17	0,32	0,32		0,320
14	Впервые поставленный диагноз	Мужской	22	ПО СК	39,9			КЗ / 23,2	0,33	1,3		0,943

	Анамнез пузырчатки	Пол	Возраст	Тип пузырчатки	Активность ИППП на исходном уровне	Задержка до первого рецидива после КЗ (дни)	Доза преднизона во время первого рецидива (мг/кг/сутки)	Клинический статус на момент последней оценки/активность ИППП	Начальная доза преднизона (мг/кг/сутки)	Доза преднизона на момент последней оценки (мг/кг/сутки)	Средняя суточная доза преднизона до ПР (мг/кг/сутки)	Средняя суточная доза пред- низона на протяжении исследова- ния (мг/кг/сутки)
15	Рецидив	Мужской	30	ПО С	28,4			КЗ / 17,8	0,61	0,61		0,610
	Когорта 3											
16	Впервые поставленный диагноз	Женский	40	ПО С	2			КЗ / 1	0	0,06	0,027	0,071
17	Рецидив	Мужской	36	ПО СК	3			КЗ / 1	0,14	0,14		0,134
18	Рецидив	Женский	48	ПО С	12	169	0,09	АЗ / 2,6	0,54	0,09		0,123
19	Рецидив	Женский	52	ПО С	1	92	0,17	АЗ / 3,3	0,06	0,65	0,060	0,188
20	Впервые поставленный диагноз	Женский	65	ПО СК	23			ПР / 0	0	0,27	0,053	0,226
21	Рецидив	Женский	30	ПО СК	18,9			ПР / 0	0,48	0,48	0,480	0,480
22	Рецидив	Женский	54	ПО СК	14	141	0,07	ПР / 0	0,28	0,14	0,280	0,140

ПО, пузырьчатка обыкновенная; ПЛ, пузырьчатка листовидная; С, слизисто-доминантный; СК, слизисто-кожный; К, кожный; КЗ, контроль заболевания; ОКТ, окончание консолидирующей терапии; ПР, полная клиническая ремиссия; АЗ, активное заболевание

В. Заключение

[00167] Предыдущие результаты показали, что лечение пациентов с пузырчаткой эфгартигимодом приводит к подавлению IgG, что демонстрирует высокую клиническую эффективность эфгартигимода. Результаты, обсуждаемые выше, впервые демонстрируют иммуномодулирующий эффект ингибитора FcRn помимо блокирования рециркуляции IgG у пациентов с пузырчаткой. В частности, эти результаты демонстрируют продолжительное снижение уровней аутоантител в течение 10 недель периода последующего наблюдения без приема эфгартигимода и снижение как количества антиген-специфических В-клеток, так и изменений в В-клеточном компартменте, включая снижение общего количества CD19+ В-клеток, после прекращения лечения эфгартигимодом. В отличие от этого, у пациентов, которые не отвечали на лечение эфгартигимодом, не наблюдалось уменьшения количества CD19+ В-клеток.

[00168] Раннее клиническое улучшение у пациентов позволяло осуществлять ранее сокращение дозы преднизона, что приводило к сравнительно меньшему воздействию кортикостероида на протяжении всего исследования, чем в общей популяции пациентов с пузырчаткой.

[00169] Снижение частоты CD19+ В-клеток до возвращения к норме (приблизительно 10 % лимфоцитов) можно использовать в качестве биомаркера для демонстрации восстановления иммунного гомеостаза и показателя времени для прекращения терапии эфгартигимодом. Кроме того, влияние эфгартигимода на частоту В-клеток у пациентов с пузырчаткой обеспечивает обоснование для использования частоты В-клеток у пациента в качестве маркера для мониторинга эффективности лечения антагонистом FcRn у пациентов с пузырчаткой и другими опосредованными аутоантителами заболеваниями.

[00170] Настоящее изобретение не ограничено по объему конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ мониторинга эффективности лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает:

- a) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта, и
- b) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта,

причем лечение не является эффективным, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и где лечение является эффективным, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

2. Способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом способ включает:

- a) введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn;
- b) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта, и
- c) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта,

причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, или схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

3. Второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, который получал первый антагонист FcRn и получает схему введения доз кортикостероида, при этом:

- a) субъекту вводят терапевтически эффективное количество второго антагониста FcRn;
- b) измеряют *in vitro* частоту В-клеток в образце крови, взятом у субъекта, и
- c) частоту В-клеток сравнивают с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта,

причем схему введения доз кортикостероида поддерживают, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему, и схему введения доз кортикостероида сокращают, если частота В-клеток меньше эталонного значения.

4. Способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, включающий:

(a) введение субъекту одной или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn,

(b) введение субъекту одной или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (a) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием субъекта, или равна ему, или прекращение лечения первым антагонистом FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (a) меньше эталонного значения, связанного с активным заболеванием у субъекта.

5. Антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при этом

(a) субъекту вводят одну или более начальных доз терапевтически эффективного количества первого антагониста FcRn, и

(b) субъекту вводят одну или более дополнительных доз терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток у субъекта после этапа (a) больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, или введение первого антагониста FcRn прекращают, если частота В-клеток у субъекта после этапа (a) меньше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта.

6. Способ по п. 4 или п. 5, где терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, вводимую внутривенно.

7. Способ по п. 4 или п. 5, где терапевтически эффективное количество первого антагониста FcRn представляет собой дозу от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг, вводимую подкожно.

8. Способ определения того, требуется ли субъекту, который ранее проходил лечение опосредованного аутоантителами заболевания с использованием первого антагониста FcRn, дополнительное лечение вторым антагонистом FcRn, при этом способ включает:

а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта, и
б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с
опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта,
при этом если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна
ему, то субъект нуждается в дополнительном лечении вторым антагонистом FcRn.

9. Способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при
этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества
второго антагониста FcRn,

при этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало
после предшествующей терапии первым антагонистом FcRn и при этом частота В-клеток
у субъекта больше эталонного значения, связанного с опосредованным аутоантителами
заболеванием у субъекта, или равна ему.

10. Второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного
аутоантителами заболевания у субъекта, при этом опосредованное аутоантителами
заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым
антагонистом FcRn, и при этом частота В-клеток у субъекта больше эталонного значения,
связанного с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта, или равна ему, и
при этом субъекту вводят терапевтически эффективное количество второго антагониста
FcRn.

11. Способ лечения опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта, при
этом опосредованное аутоантителами заболевание у субъекта рецидивировало после
предшествующей терапии первым антагонистом FcRn, при этом субъекту вводят
терапевтически эффективное количество второго антагониста FcRn, и при этом
терапевтически эффективное количество определяют на основании частоты В-клеток в
образце крови, взятом у субъекта.

12. Второй антагонист FcRn для применения в способе лечения опосредованного
аутоантителами заболевания у субъекта, при этом опосредованное аутоантителами
заболевание у субъекта рецидивировало после предшествующей терапии первым
антагонистом FcRn, при этом субъекту вводят терапевтически эффективное количество
второго антагониста FcRn и при этом терапевтически эффективное количество
определяют на основании частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта.

13. Способ или применение по п. 11 или п. 12, где частота В-клеток приблизительно в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз или 7 раз больше нормальной частоты В-клеток.
14. Способ или применение по п. 13, где нормальная частота В-клеток составляет приблизительно 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % или 30 % лимфоцитов.
15. Способ мониторинга ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания у субъекта после лечения первым антагонистом FcRn, при этом способ включает:
 - а) измерение *in vitro* частоты В-клеток в образце крови, взятом у субъекта, и
 - б) сравнение частоты В-клеток с эталонным значением, связанным с опосредованным аутоантителами заболеванием у субъекта,при этом субъект находится в ремиссии опосредованного аутоантителами заболевания, если частота В-клеток в образце ниже эталонного значения.
16. Способ по п. 2 или п. 3, где схему введения доз кортикостероида сокращают до более низкой величины дозы или более низкой частоты введения доз.
17. Способ по п. 8, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему.
18. Способ по любому из п 1 или п. 15, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго антагониста FcRn, если частота В-клеток в образце больше эталонного значения или равна ему.
19. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение приблизительно в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз или 7 раз больше нормальной частоты В-клеток.
20. Способ или применение по п. 19, где нормальная частота В-клеток составляет приблизительно 3%, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % или 30 % лимфоцитов.
21. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение составляет приблизительно 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % или 30 % лимфоцитов.

22. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение составляет приблизительно 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % или 90 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.
23. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение больше 60 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до получения какого-либо лечения опосредованного аутоантителами заболевания.
24. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение составляет приблизительно 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % или 60 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.
25. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, где эталонное значение составляет по меньшей мере 60 % от максимальной частоты В-клеток, измеренной у субъекта до лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.
26. Способ или применение по любому из пп. 1–10 или 15–18, причем эталонное значение приблизительно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз больше самой низкой частоты В-клеток, измеренной у субъекта после лечения опосредованного аутоантителами заболевания первым антагонистом FcRn.
27. Способ или применение по любому из пп. 1–3 или 8–26, где субъект ранее проходил лечение первым антагонистом FcRn в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, вводимой внутривенно.
28. Способ или применение по любому из пп. 1–3 или 8–26, где субъект ранее проходил лечение первым антагонистом FcRn в дозе от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг, вводимой подкожно.
29. Способ или применение по любому из пп. 1–28, где субъект ранее проходил лечение кортикостероидом или иммуносупрессором.

30. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более высокую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn.
31. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn представляет собой более низкую дозу, чем предшествующее лечение первым антагонистом FcRn.
32. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с большей частотой по сравнению с предшествующим лечением первым антагонистом FcRn.
33. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят с меньшей частотой по сравнению с предшествующим лечением первым антагонистом FcRn.
34. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.
35. Способ или применение по п. 34, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.
36. Способ или применение по п. 34, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.
37. Способ или применение по любому из пп. 2–7, 9–14 или 16–18, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.

38. Способ или применение по п. 37, где эффективное количество второго антагониста FcRn вводят подкожно в фиксированной дозе 1000 мг или 2000 мг один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждые шесть недель.
39. Способ или применение по любому из п 1 или пп. 4–18, дополнительно включающие введение субъекту эффективного количества кортикостероида или иммуносупрессора.
40. Способ или применение по п. 39, где эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,5 мг/кг в сутки.
41. Способ или применение по п. 39, где эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 0,25 мг/кг в сутки.
42. Способ или применение по п. 39, где эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки.
43. Способ или применение по п. 39, где эффективное количество кортикостероида вводят в дозе приблизительно 10 мг в сутки.
44. Способ или применение по любому из предшествующих пунктов, где частоту В-клеток измеряют с помощью проточной цитометрии.
45. Способ или применение по любому из предшествующих пунктов, где В-клетки представляют собой CD19⁺ В-клетки.
46. Способ или применение по любому из пп. 2–14 или 16–45, где каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn представляет собой один и тот же антагонист FcRn.
47. Способ или применение по любому из пп. 2–14 или 14–45, где каждый из первого антагониста FcRn и второго антагониста FcRn являются различными агонистами FcRn.
48. Способ или применение по п. 46, где антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn.

49. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn.
50. Способ или применение по п. 47, где второй антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn.
51. Способ или применение по любому из пп. 48–50, где антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).
52. Способ или применение по п. 46, где антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно.
53. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой Fc-область, содержащую аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в позициях 252, 254, 256, 433, 434 и 436 по EU, соответственно.
54. Способ или применение по п. 46, где антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.
55. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.
56. Способ или применение по п. 46, где антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3.
57. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn или второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3.
58. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

59. Способ или применение по п. 47, где первый антагонист FcRn представляет собой антитело к FcRn, а второй антагонист FcRn содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3.
60. Способ или применение по п. 58 или п. 59, где антитело к FcRn представляет собой розаноликсизумаб (UCB7665), нипокалимаб (M281), ориланолимаб (ALXN1830/SYNT001) или батоклимаб (IMVT-1401/RVT1401/HBM9161).
61. Способ или применение по любому из пп. 1–51, где пациент ранее не проходил лечение эфгартигимодом.
62. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет один или более физических симптомов опосредованного аутоантителами заболевания после лечения первым антагонистом FcRn.
63. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет сывороточный уровень патогенных аутоантител IgG, который связан с рецидивом опосредованного аутоантителами заболевания.
64. Способ по п. 63, где патогенное аутоантитело IgG представляет собой антитело к Dsg-3 или антитело к Dsg-1.
65. Способ по любому из предшествующих пунктов, где опосредованное аутоантителами заболевание выбрано из группы, состоящей из отторжения аллогенного островкового трансплантата, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, антифосфолипидного синдрома (АФС), аутоиммунной болезни Аддисона, болезни Альцгеймера, опосредованного антителами отторжения аллотрансплантата (ОАО), антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА), АНЦА- васкулита, аутоиммунных заболеваний надпочечников, аутоиммунного энцефалита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного оофорита и орхита, иммунной тромбоцитопении (ИТП, или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, или идиопатической тромбоцитопении-пурпуры, или иммуноопосредованной тромбоцитопении), аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида (БП), кардиомиопатии, синдрома Кастлемана, спру-целиакии и дерматита, синдрома

хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), синдрома Черджа — Стросс, рубцующегося пемфигоида, синдрома CREST, болезни холодовых агглютининов, обусловленного COVID-19 синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), болезни Крона, отсроченной функции трансплантата после трансплантации почки, дилатационной кардиомиопатии, дискоидной волчанки, приобретенного буллезного эпидермолиза, первичной криоглобулинемии смешанного типа, дефицита фактора VIII, фибромиалгии - фибромиозита, гломерулонефрита, болезни Грейвса, синдрома Гийена — Барре (СГБ), синдрома Гудпасчера, болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ), тиреоидита Хашимото, гемофилии А, гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБПН), идиопатической мембранозной нейропатии, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, IgM-полинейропатий, ювенильного артрита, болезни Kawasaki, красного плоского лишая, склеротического лишая, красной волчанки, волчаночного нефрита, мембранозной нейропатии, мембранозной нефропатии, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, пемфигоида слизистых оболочек, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, мультифокальной моторной нейропатии (ММН), болезни, связанной с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (БСАМОГ), миастении гравис (МГ), генерализованной миастении гравис (гМГ), глазной миастении гравис (ГМГ), миозита, нейромиеелита зрительного нерва (НМЗН), паранеопластического буллезного пемфигоида, пемфигоида беременных, пузырчатки обыкновенной (ПО), пузырчатки листовидной (ПЛ), пернициозной анемии, узелкового полиартериита, полихондрита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, полимиозита, дерматомиозита (ДМ), некротизирующей аутоиммунной миопатии (НАМ), антисинтетазного синдрома (АСиС), первичной агаммаглобулинемии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматоидного артрита (РА), саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата солидного органа, синдрома мышечной скованности, системной красной волчанки (СКВ), артериита Такаясу, токсического эпидермального некролиза (ТЭН), синдрома Стивенса — Джонсона (ССД), височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), эндокринной офтальмопатии, язвенного колита, увеита, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (АГАТА), герпетиформного дерматита, васкулита, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов, витилиго и гранулематоза Вегнера.

66. Способ по любому из пп. 1–64, где опосредованное аутоантителами заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную (ПО) или пузырчатку листовидную (ПЛ).