

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992109** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(22) Дата подачи заявки
2018.03.14

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДОВАННЫХ КОМПЛЕМЕНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

(31) 62/471,190; 62/553,059

(32) 2017.03.14; 2017.08.31

(33) US

(86) PCT/US2018/022462

(87) WO 2018/170145 2018.09.20

(71) Заявитель:
БАЙОВЕРАТИВ ЮЭсЭй ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Ван Власселар Петер, Пэрри Грэхэм,
Стаглиано Нэнси Э., Пэникер Сандип
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее раскрытие обеспечивает способы лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта и способы ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом. Способы включают введение субъекту анти-C1s-антитела. Способы также включают введение анти-C1s-антитела в фиксированной дозе, например 5,5, 6,5 или 7,5 г. Способы также включают введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту для достижения минимального уровня в сыворотке крови анти-C1s-антитела для терапевтического эффекта.

201992109

A1

A1

201992109

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДОВАННЫХ КОМПЛЕМЕНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ И
РАССТРОЙСТВ**

Перекрестная ссылка на ранее поданные заявки

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущество предварительной заявки США № 62/471190, поданной 14 марта 2017, и предварительной заявки США № 62/553059, поданной 31 августа 2017, которые все включены здесь во всей их полноте посредством ссылки.

Ссылка на список последовательностей, представленного в электронном виде

[0002] Содержание представленного в электронном виде списка последовательностей в текстовом файле формата ASCII (название: 4159.505PC02_SeqListing.TXT; размер: 24,288 байт; дата создания: 13 марта 2018), поданного вместе с настоящей заявкой, включено здесь во всей его полноте посредством ссылки.

Уровень техники

[0003] Система комплемента является хорошо известным эффекторным механизмом иммунного ответа, обеспечивающим не только защиту от патогенов и других вредных агентов, но и восстановление после повреждения. Путь комплемента включает ряд белков, которые обычно находятся в организме в неактивной форме. Классический путь комплемента запускается активацией первого компонента комплемента, называемого комплексом C1, который состоит из белков C1q, C1r и C1s. При связывании C1 с иммунным комплексом или другим активатором компонент C1s, чувствительная к диизопропилфторфосфату (DFP) сериновая протеаза, расщепляет компоненты C4 и C2 комплемента, инициируя активацию классического пути комплемента. Классический путь комплемента играет роль при многих заболеваниях и расстройствах.

[0004] В данной области существует необходимость в соединениях, с помощью которых можно лечить комплемент-опосредованное заболевание или расстройство. Также существует необходимость в соединениях, которые могут выявлять или контролировать такое заболевание или расстройство. Также необходимы способы получения и применения таких соединений и их композиций.

Сущность изобретения

[0005] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения

опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта и способы ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах способы включают введение субъекту анти-C1s-антитела в фиксированной дозе 5,5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят субъекту раз в две недели.

[0006] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит определяющие комплементарность участки легкой цепи (CDR) вариабельной области легкой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и CDR тяжелой цепи вариабельной области тяжелой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0007] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело является гуманизированным. В некоторых аспектах гуманизированное антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи и/или гуманизированную каркасную область тяжелой цепи.

[0008] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит: i) вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющий комплементарность участок (CDR), включающий CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающий CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0009] В другом аспекте анти-C1s-антитело содержит: i) вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющий комплементарность участок (CDR), включающий CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающий CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

[0010] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую

аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0021] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0022] В некоторых аспектах изобретения анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0023] В некоторых аспектах введение анти-C1s-антитела проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

[0024] В некоторых аспектах способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта включает: а) введение первой дозы анти-C1s-антитела на сутки 1; б) введение второй дозы анти-C1s-антитела на сутки 8; и с) введение анти-C1s-антитела раз в две недели после введения дозы на сутки 8.

[0025] Настоящее раскрытие также обеспечивает способ ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 5,5 г. В еще одних вариантах осуществления настоящее раскрытие обеспечивает способ ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 6,5 г, если субъект имеет массу тела ниже 75 кг. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие обеспечивает способ ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 7,5 г, если субъект имеет массу тела примерно 75 кг или выше.

[0026] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят субъекту раз в две недели.

[0027] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит определяющие комплементарность участки легкой цепи (CDR) вариабельной области легкой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и CDR тяжелой цепи вариабельной области тяжелой цепи антитела, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0028] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело является гуманизированным. В некоторых аспектах гуманизированное антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи и/или гуманизированную каркасную область тяжелой цепи.

[0029] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит: а) i) вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющий комплементарность участок (CDR), включающий CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающий CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0030] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит: i) вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющий комплементарность участок (CDR), включающий CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающий CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

[0031] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0032] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0033] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0034] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит:

область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0035] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0036] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0037] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0038] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0039] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0040] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0041] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0042] В еще одном аспекте анти-C1s-антитело содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0043] В некоторых аспектах изобретения анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых аспектах раскрытия анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0044] В некоторых аспектах введение анти-C1s-антитела проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

[0045] В некоторых аспектах способ ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом, включает: а) введение первой дозы анти-C1s-антитела на сутки 1; b) введение второй дозы анти-C1s-антитела на сутки 8; и с) введение анти-C1s-антитела раз в две недели после введения дозы на сутки 8.

[0046] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 25 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 30 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 35 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 40 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 45 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 50 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 55 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 60 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 65 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 70 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 75 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 80 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 85 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 90 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 95 мкг/мл или, по меньшей мере, примерно 100 мкг/мл.

[0047] В некоторых аспектах концентрация анти-C1s-антитела в сыворотке крови после введения составляет примерно от 20 мкг/мл до примерно 100 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 90 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 80 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 70 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 40 мкг/мл или примерно от 20 мкг/мл до примерно 30 мкг/мл.

[0048] В некоторых аспектах концентрацию анти-C1s-антитела в сыворотке крови измеряют с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[0049] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере,

примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг, по меньшей мере, примерно 105 мг/кг, по меньшей мере, примерно 110 мг/кг, по меньшей мере, примерно 115 мг/кг, по меньшей мере, примерно 120 мг/кг, по меньшей мере, примерно 125 мг/кг, по меньшей мере, примерно 130 мг/кг, по меньшей мере, примерно 135 мг/кг, по меньшей мере, примерно 140 мг/кг, по меньшей мере, примерно 145 мг/кг, по меньшей мере, примерно 150 мг/кг, по меньшей мере, примерно 155 мг/кг, по меньшей мере, примерно 160 мг/кг, по меньшей мере, примерно 165 мг/кг, по меньшей мере, примерно 170 мг/кг, по меньшей мере, примерно 175 мг/кг, по меньшей мере, примерно 180 мг/кг, по меньшей мере, примерно 185 мг/кг, по меньшей мере, примерно 190 мг/кг, по меньшей мере, примерно 195 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 200 мг/кг. В еще одних аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 4 до примерно 10 г.

[0050] В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг, или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В еще одних аспектах эффективная доза составляет примерно от 4 г до примерно 10 г, примерно от 5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г или примерно от 6,5 г до примерно 8,5 г. В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно от 4 г до примерно 9 г, примерно от 5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 6 г до примерно 8 г или примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г.

[0051] В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно 4 г, примерно 4,5 г, примерно 5 г, примерно

5,5 г, примерно 6 г, примерно 6,5 г, примерно 7 г, примерно 7,5 г, примерно 8 г, примерно 8,5 г, примерно 9 г, примерно 9,5 г, или примерно 10 г.

[0052] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят с интервалом дозирования пять суток, шесть суток, семь суток, восемь суток, девять суток, десять суток, одиннадцать суток, двенадцать суток, тринадцать суток, четырнадцать суток, пятнадцать суток, шестнадцать суток, семнадцать суток, восемнадцать суток, девятнадцать суток, двадцать суток, двадцать одни сутки, двадцать двое суток, двадцать трое суток, двадцать четверо суток, двадцать пять суток, двадцать шесть суток, двадцать семь суток, двадцать восемь суток, двадцать девять суток, тридцать суток или тридцать одни сутки.

[0053] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят с интервалом дозирования неделю, две недели, три недели, четыре недели или месяц.

[0054] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения.

[0055] Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения количества ретикулоцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела.

[0056] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения, по меньшей мере, примерно в 1,1 раза, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза, по меньшей мере, примерно в 1,3 раза, по меньшей мере, примерно в 1,4 раза, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, по меньшей мере, примерно в 1,6 раза, по меньшей мере, примерно в 1,7 раза, по меньшей мере, примерно в 1,8 раза, по меньшей мере, примерно в 1,9 раза, по меньшей мере, примерно в 2,0 раза, по меньшей мере, примерно в 2,1 раза, по меньшей мере, примерно в 2,2 раза, по меньшей мере, примерно в 2,3 раза, по меньшей мере, примерно в 2,4 раза, по меньшей мере, примерно в 2,5 раза, по меньшей мере, примерно в 2,6 раза, по меньшей мере, примерно в 2,7 раза, по меньшей мере, примерно в 2,8 раза, по меньшей мере, примерно в 2,9 раза, по меньшей мере, примерно в 3,0 раза, по меньшей мере, примерно в 4 раза, по меньшей мере, примерно в 5 раз, по меньшей мере, примерно в 6 раз, по меньшей мере, примерно в 7 раз, по меньшей мере, примерно в 8 раз, по меньшей мере, примерно в 9 раз или, по меньшей мере, примерно в 10 раз.

В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта в течение примерно 24 ч после введения.

[0057] В некоторых аспектах настоящего изобретения анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта, по меньшей мере, примерно на 1,0 г/дл, 1,1 г/дл, 1,2 г/дл, 1,3 г/дл, 1,4 г/дл, 1,5 г/дл, 1,6 г/дл, 1,7 г/дл, 1,8 г/дл, 1,9 г/дл, 2,0 г/дл, 2,1 г/дл, 2,2 г/дл, 2,3 г/дл, 2,4 г/дл, 2,5 г/дл, 2,6 г/дл, 2,7 г/дл, 2,8 г/дл, 2,9 г/дл, 3,0 г/дл, 3,1 г/дл, 3,2 г/дл, 3,3 г/дл, 3,4 г/дл, 3,5 г/дл, 3,6 г/дл, 3,7 г/дл, 3,8 г/дл, 3,9 г/дл, 4,0 г/дл, 4,1 г/дл, 4,2 г/дл, 4,3 г/дл, 4,4 г/дл, 4,5 г/дл, 4,6 г/дл, 4,7 г/дл, 4,8 г/дл, 4,9 г/дл, 5,0 г/дл, 5,1 г/дл, 5,2 г/дл, 5,3 г/дл, 5,4 г/дл, 5,5 г/дл, 5,6 г/дл, 5,7 г/дл, 5,8 г/дл, 5,9 г/дл или 6,0 г/дл. В некоторых аспектах уровень гемоглобина у субъекта повышается, по меньшей мере, на 1,6 г/дл в течение семи суток после введения. В некоторых аспектах уровень гемоглобина у субъекта повышается до 3,9 г/дл в течение шести недель введения.

[0058] В некоторых аспектах настоящего изобретения анти-C1s-антитело снижает процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта. В некоторых аспектах процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта снижается, по меньшей мере, примерно на 5%, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 35%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 45%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 55%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 65%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 75%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95% или примерно на 100% по сравнению с процентным содержанием C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта до введения. В еще одних аспектах процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта снижается примерно до 0%, примерно до 1%, примерно до 2%, примерно до 3%, примерно до 4% или примерно до 5%.

[0059] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело снижает уровень билирубина у субъекта. В некоторых аспектах уровень

билирубина у субъекта снижается до уровня ниже примерно 2,5 мг/дл, 2,4 мг/дл, 2,3 мг/дл, 2,2 мг/дл, 2,1 мг/дл, 2,0 мг/дл, 1,9 мг/дл, 1,8 мг/дл, 1,7 мг/дл, 1,6 мг/дл, 1,5 мг/дл, 1,4 мг/дл, 1,3 мг/дл, 1,2 мг/дл, 1,1 мг/дл, 1,0 мг/дл, 0,9 мг. / дл, 0,8 мг/дл, 0,7 мг/дл, 0,6 мг/дл, 0,5 мг/дл, 0,4 мг/дл, 0,3 мг/дл, 0,2 мг/дл или 0,1 мг/дл.

[0060] В некоторых аспектах настоящего изобретения анти-Cls-антитело перекрестно конкурирует с антителом, содержащим:

- a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;
- b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;
- c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;
- d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;
- e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;
- f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;
- g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;
- h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;
- i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;
- j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;
- k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую

последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0062] В некоторых аспектах настоящего изобретения анти-C1s-антитело содержит: а) i) переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи (VL) содержит CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; или b) i) переменную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

[0063] В некоторых аспектах изобретения анти-C1s-антитело включает: а) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18; b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19; c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21; e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18; f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH,

содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19; g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21; i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18; j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19; k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0064] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0065] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0066] В некоторых аспектах введение проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

Варианты осуществления

[0067] E1. Способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 5,5 г.

[0068] E2. Способ согласно варианту осуществления E1, где анти-C1s-антитело вводят субъекту раз в две недели.

[0069] E3. Способ согласно вариантам осуществления E1 или E2, где анти-C1s-антитело содержит определяющие комплементарность участки легкой цепи (CDR) вариабельной области легкой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и CDR тяжелой цепи вариабельной

области тяжелой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0070] E4. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E3, где анти-C1s-антитело является гуманизированным.

[0071] E5. Способ согласно варианту осуществления E4, где гуманизированное антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи и/или гуманизированную каркасную область тяжелой цепи.

[0072] E6. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, где анти-C1s-антитело содержит:

a) i) переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарности участки (CDR), включающие CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающие CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6;

b) i) переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарности участки (CDR), включающие CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающие CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

e) область VL, содержащую аминокислотную

последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

m) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

n) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0073] E7. Способ согласно любому из вариантов

осуществления E1-E6, где анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0074] E8. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E6, где анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0075] E9. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E8, где указанное введение проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

[0076] E10. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E9, включающий:

- a) введение первой дозы анти-C1s-антитела на сутки 1;
- b) введение второй дозы анти-C1s-антитела на сутки 8; и
- c) введение анти-C1s-антитела раз в две недели после введения дозы на сутки 8.

[0077] E11. Способ ингибирования активации компонента C4 комплемента у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 5,5 г.

[0078] E12. Способ согласно варианту осуществления E11, где анти-C1s-антитело вводят субъекту раз в две недели.

[0079] E13. Способ согласно вариантам осуществления E11 или E12, где анти-C1s-антитело включает определяющие комплементарность участки легкой цепи (CDR) вариабельной области легкой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и CDR тяжелой цепи вариабельной области тяжелой цепи антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0080] E14. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E13, где анти-C1s-антитело является гуманизированным.

[0081] E15. Способ согласно варианту осуществления E14, где гуманизированное антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи и/или гуманизированную каркасную область тяжелой цепи.

[0082] E16. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E15, где анти-C1s-антитело содержит:

- a) i) вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность участки (CDR), включающие CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2,

имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающие CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6;

b) i) переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарности участки (CDR), включающие CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR, включающие CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ

ID NO: 19;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

m) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

n) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0083] E17. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E16, где анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0084] E18. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E16, где анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0085] E19. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E18, где указанное введение проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

[0086] E20. Способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E19, включающий:

- a) введение первой дозы анти-C1s-антитела на сутки 1;
- b) введение второй дозы анти-C1s-антитела на сутки 8; и

с) введение анти-C1s-антитела раз в две недели после введения дозы на сутки 8.

[0087] E21. Способ лечения опосредованного компонентом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 25 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 30 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 35 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 40 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 45 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 50 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 55 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 60 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 65 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 70 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 75 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 80 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 85 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 90 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 95 мкг/мл или, по меньшей мере, примерно 100 мкг/мл.

[0088] E22. Способ согласно варианту осуществления E21, где концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет примерно от 20 мкг/мл до примерно 100 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 90 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 80 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 70 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 40 мкг/мл или примерно от 20 мкг/мл до примерно 30 мкг/мл.

[0089] E23. Способ согласно вариантам осуществления E21 или E22, где концентрацию в сыворотке крови анти-C1s-антитела измеряют с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[0090] E24. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E23, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг, по меньшей мере, примерно 105 мг/кг, по меньшей мере, примерно 110 мг/кг, по меньшей мере, примерно 115 мг/кг, по меньшей мере, примерно 120 мг/кг, по

меньшей мере, примерно 125 мг/кг, по меньшей мере, примерно 130 мг/кг, по меньшей мере, примерно 135 мг/кг, по меньшей мере, примерно 140 мг/кг, по меньшей мере, примерно 145 мг/кг, по меньшей мере, примерно 150 мг/кг, по меньшей мере, примерно 155 мг/кг, по меньшей мере, примерно 160 мг/кг, по меньшей мере, примерно 165 мг/кг, по меньшей мере, примерно 170 мг/кг, по меньшей мере, примерно 175 мг/кг, по меньшей мере, примерно 180 мг/кг, по меньшей мере, примерно 185 мг/кг, по меньшей мере, примерно 190 мг/кг, по меньшей мере, примерно 195 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 200 мг/кг или примерно от 4 г до примерно 10 г.

[0091] E25. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E23, где эффективная доза составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг, или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг, или примерно от 4 г до примерно 10 г, примерно от 5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г или примерно от 6,5 г до примерно 8,5 г.

[0092] E26. Способ согласно варианту осуществления E25, где эффективная доза составляет примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг или 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г.

[0093] E27. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E26, где анти-C1s-антитело вводят с интервалом дозирования пять суток, шесть суток, семь суток, восемь суток, девять суток, десять суток, одиннадцать суток, двенадцать суток, тринадцать суток, четырнадцать суток, пятнадцать суток, шестнадцать суток, семнадцать суток, восемнадцать суток, девятнадцать суток, двадцать суток, двадцать одни сутки, двадцать двое суток, двадцать трое суток, двадцать четверо суток, двадцать пять суток, двадцать шесть суток, двадцать семь

суток, двадцать восемь суток, двадцать девять суток, тридцать суток или тридцать одни сутки.

[0094] E28. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E26, где анти-C1s-антитело вводят с интервалом дозирования неделю, две недели, три недели, четыре недели или месяц.

[0095] E29. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E28, где анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения.

[0096] E30. Способ повышения количества ретикулоцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела.

[0097] E31. Способ согласно варианту осуществления E29 или E30, где анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения, по меньшей мере, примерно в 1,1 раза, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза, по меньшей мере, примерно в 1,3 раза, по меньшей мере, примерно в 1,4 раза, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, по меньшей мере, примерно в 1,6 раза, по меньшей мере, примерно в 1,7 раза, по меньшей мере, примерно в 1,8 раза, по меньшей мере, примерно в 1,9 раза, по меньшей мере, примерно в 2,1 раза, по меньшей мере, примерно в 2,1 раза, по меньшей мере, примерно в 2,2 раза, по меньшей мере, примерно в 2,3 раза, по меньшей мере, примерно в 2,4 раза, по меньшей мере, примерно в 2,5 раза, по меньшей мере, примерно в 2,6 раза, по меньшей мере, примерно в 2,7 раза, по меньшей мере, примерно в 2,8 раза, по меньшей мере, примерно в 2,9 раза, по меньшей мере, примерно в 3,0 раза, по меньшей мере, примерно в 4 раза, по меньшей мере, примерно в 5 раз, по меньшей мере, примерно в 6 раз, по меньшей мере, примерно в 7 раз, по меньшей мере, примерно в 8 раз, по меньшей мере, примерно в 9 раз или, по меньшей мере, примерно в 10 раз.

[0098] E32. Способ согласно любому из вариантов осуществления E29-E31, где анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта в течение примерно 24 ч введения.

[0099] E33. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E32, где анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта.

[0100] E34. Способ согласно варианту осуществления E33, где анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта, по меньшей мере, примерно на 1,0 г/дл, 1,1 г/дл, 1,2 г/дл, 1,3

г/дл, 1,4 г/дл, 1,5 г/дл, 1,6 г/дл, 1,7 г/дл, 1,8 г/дл, 1,9 г/дл, 2,0 г/дл, 2,1 г/дл, 2,2 г/дл, 2,3 г/дл, 2,4 г/дл, 2,5 г/дл, 2,6 г/дл, 2,7 г/дл, 2,8 г/дл, 2,9 г/дл, 3,0 г/дл, 3,1 г/дл, 3,2 г/дл, 3,3 г/дл, 3,4 г/дл, 3,5 г/дл, 3,6 г/дл, 3,7 г/дл, 3,8 г/дл, 3,9 г/дл, 4,0 г/дл, 4,1 г/дл, 4,2 г/дл, 4,3 г/дл, 4,4 г/дл, 4,5 г/дл, 4,6 г/дл, 4,7 г/дл, 4,8 г/дл, 4,9 г/дл, 5,0 г/дл, 5,1 г/дл, 5,2 г/дл, 5,3 г/дл, 5,4 г/дл, 5,5 г/дл, 5,6 г/дл, 5,7 г/дл, 5,8 г/дл, 5,9 г/дл или 6,0 г/дл.

[0101] E35. Способ согласно варианту осуществления E33, где уровень гемоглобина у субъекта повышается, по меньшей мере, на 1,6 г/дл в течение семи суток после введения.

[0102] E36. Способ согласно варианту осуществления E33, где уровень гемоглобина у субъекта повышается до 3,9 г/дл в течение шести недель после введения.

[0103] E37. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E36, где анти-C1s-антитело снижает процент C3d-положительных эритроцитов у субъекта, например, в крови.

[0104] E38. Способ согласно варианту осуществления E37, где процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта снижается, по меньшей мере, примерно на 5%, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 35%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 45%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 55%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 65%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 75%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95% или примерно на 100% по сравнению с процентным содержанием C3d-положительных эритроцитов у субъекта до введения.

[0105] E39. Способ согласно любому из вариантов осуществления E1-E38, где анти-C1s-антитело снижает уровень билирубина у субъекта, например, в крови.

[0106] E40. Способ согласно варианту осуществления E39, где уровень билирубина у субъекта снижается до уровня ниже примерно 2,5 мг/дл, 2,4 мг/дл, 2,3 мг/дл, 2,2 мг/дл, 2,1 мг/дл, 2,0 мг/дл, 1,9 мг/дл, 1,8 мг/дл, 1,7 мг/дл, 1,6 мг/дл, 1,5 мг/дл, 1,4 мг/дл, 1,3 мг/дл, 1,2 мг/дл, 1,1 мг/дл, 1,0 мг/дл, 0,9 мг. /

дл, 0,8 мг/дл, 0,7 мг/дл, 0,6 мг/дл, 0,5 мг/дл, 0,4 мг/дл, 0,3 мг/дл, 0,2 мг/дл или 0,1 мг/дл.

[0107] E41. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E40, где анти-C1s-антитело перекрестно конкурирует с антителом, содержащим:

a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ

ID NO: 18;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[108] E42. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E41, где анти-C1s-антитело связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее:

a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0109] E43. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E42, где анти-C1s-антитело содержит:

a) i) переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи (VL) содержит CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; или

b) i) переменную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii)

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

[0110] E44. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E43, где анти-C1s-антитело включает:

a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH,

содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0111] E45. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E44, где анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0112] E46. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E45, где анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

[0113] E47. Способ согласно любому из вариантов осуществления E21-E46, где указанное введение проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

Краткое описание фигур

[0114] На фиг. 1 приведена таблица с показателями пациентов с болезнью холодовых агглютининов (CAD) для пациентов, которым вводили анти-C1s-антитело.

[0115] На фиг. 2A-2C приведены лабораторные показатели пациента с CAD до и во время лечения BIVV009. На фиг. 2A приведены исходные лабораторные показатели пациентов до лечения BIVV009. На фиг. 2B приведены минимальные и максимальные лабораторные показатели пациентов во время лечения BIVV009. На фиг. 2C приведены максимальные изменения лабораторных показателей во время лечения BIVV009.

[0116] На фиг. 3A-3B показана фармакокинетика и фармакодинамика анти-C1s-антитела, BIVV009. На фиг. 3A показан анализ концентрации BIVV009 и активности классического пути в образцах сыворотки, отобранных у здоровых добровольцев (NHV). На

фиг. 3В показан усредненный фармакокинетический профиль BIVV009 у пациентов с болезнью холодовых агглютининов (CAD) (n=10).

[0117] На фиг. 4А-4С показан гематологический ответ на инфузию BIVV009. Данные представляют медианы и интерквартильный размах для 10 пациентов. На фиг.4А показаны уровни C3d-положительных эритроцитов (%) после введения BIVV009. На фиг. 4В (заштрихованные квадраты) показаны уровни гемоглобина (г/дл) после введения BIVV009. Открытые треугольники на фиг. 4В представляют средние уровни гемоглобина в подгруппе пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов (CAD), используя определение Берентсена. На фиг. 4С показаны уровни билирубина (мг/дл) после введения BIVV009. Данные представляют медианы и интерквартильный размах для 10 пациентов.

[0118] На фиг. 5 приведен диаграмма уровней циркулирующего билирубина в зависимости от концентрации BIVV009. Пунктирная линия на оси X представляет 20 мкг/мл BIVV009 в сыворотке крови, и пунктирная линия на оси Y представляет 1,2 мг/дл (верхняя граница нормы).

[0119] На фиг. 6 показано сравнение значений уровня гемоглобина во временной динамике в ответ на BIVV009 у пациента с CAD. PRBC, эритроцитарная масса.

[0120] На фиг.7А-7F приведен паттерн биохимического ответа у пациента с CAD при повторных введениях BIVV009. Стрелки указывают введение BIVV009. Уровни доз BIVV009 также указаны над заштрихованными столбцами. На фиг.7А показаны уровни ретикулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009. На фиг. 7В показаны уровни гемоглобина (г/дл) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009. На фиг.7С показаны уровни гаптоглобина (мг/дл) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009. На фиг.7D показаны уровни активности лактатдегидрогеназы (LDH) (Е/л) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009. На фиг. 7Е показана активность сывороточного классического пути комплемента (CH50) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009. На фиг. 7F показаны уровни билирубина (мг/дл) во временной динамике (сутки) после повторного введения BIVV009.

[0121] На фиг. 8 показана схема протокола клинического испытания для введения BIVV009 реципиентам трансплантата почки, у которых диагностирована позднее активное ABMR, связанное с

признаками активации классического пути (CP), индуцированной донор-специфическими антителами (DSA). Index Bx, исходная биопсия; FU Bx, биопсия в периоде последующего наблюдения; EOS, окончание исследования.

[122] На фиг. 9 показаны индивидуальные характеристики DSA у субъектов, участвующих в клиническом испытании, выявленные на время включения в исследование.

[123] На фиг. 10A показана связь между медианной (интерквартильный размах) концентрации BIVV009 в сыворотке крови (логарифмическая шкала) и общей % активности CP, детектированной с использованием анализа CP WIESLAB®. На фиг. 10B показано влияние BIVV009 на фиксацию C3d, индуцированную иммунодоминантными донор-специфическими антителами (DSA), с использованием метода «single-antigen bead» или широкой панели независимых анти-HLA-антител, предварительно нанесенных на смешанные микросферы (сыворотка пациента в качестве источника комплемента) и, параллельно IgG средняя интенсивность флуоресценции (MFI) иммунодоминантных DSA и их способность фиксировать рекомбинантный C1q.

[0124] На фиг. 11A-11H показано влияние BIVV009 на морфологические и молекулярные результаты биопсии. На фиг. 11A показано окрашивание на C4d в перитубулярных капиллярах (балл C4d). На фиг. 11B показана степень микроциркуляции (балл g+ptc). На фиг. 11C показана степень гломерулопатии в транспланте (балл sg). На фиг. 11D показан балл оценки ABMR. На фиг. 11E показан балл оценки TCMR. На фиг. 11F показан балл оценки всех отторжений. На фиг. 11G показан балл оценки острого повреждения почек (AKI). На фиг. 11H показан балл оценки хронического повреждения почек (атрофия/фиброз). Столбчатые графики представляют медиану, интерквартильный размах и пределы. Для статистических сравнений использовали ранговый критерий Уилкоксона.

[0125] На фиг. 12A-12L показано влияние BIVV009 на баллы оценки транскриптов, связанных с патогенезом (PBT). Панели показывают различия в экспрессии PBT между индексной биопсией и биопсией в период последующего наблюдения. На фиг. 12A показаны транскрипты, представляющие Т-клеточную нагрузку (TCB). На фиг. 12B показаны транскрипты, представляющие цитотоксическую Т-клеточную инфильтрацию (QCAT). На фиг. 12C показаны транскрипты, представляющие транскрипты, ассоциированные с нагрузкой NK-

клетками (NKВ). На фиг. 12D и 12E показаны транскрипты, представляющие транскрипты, ассоциированные с макрофагами (QCMAT, AMAT1). На фиг. 12F показаны транскрипты, представляющие транскрипты, ассоциированные с гамма-интерфероном (GRIT1). На фиг. 12G показаны транскрипты, ассоциированные с присутствием DSA (DSAST). На фиг. 12H показаны транскрипты, ассоциированные с эндотелиальным воспалением (ENDAT). На фиг. 12I показан ответ на DSA-ассоциированные транскрипты (eDSAST). На фиг. 12J показаны транскрипты, ассоциированные с острым повреждением почек и заживлением раны (IRRAT). На фиг. 12K и 12L показаны транскрипты, представляющие здоровую почечную ткань и нормальную функцию (KT1, KT2) соответственно.

[0126] На фиг. 13 показана динамика оценки скорости клубочковой фильтрации (eGFR, мл/мин/1,73 м²) и соотношение белок/креатинин в моче (P/C) (мг/г) у субъектов в течение периода исследования 50 суток. Стрелками обозначены сутки, на которые вводили BIVV009.

[0127] На фиг. 14 представлена блок-схема клинического испытания фазы 1 у здоровых субъектов, получавших BIVV009 (гуманизированное моноклональное анти-C1s-антитело) или отрицательный контроль. *Субъект не получал второй инфузии на стадии В (многократные инфузии) по причине гастроэнтерита; за счет минимальной вариабельности данных ФК после корректировки субъект не был исключен из окончательного анализа.

[0128] На фиг. 15A-15B приведены графические представления средних (+SE) концентраций BIVV009 в сыворотке крови в зависимости от времени после однократной внутривенной инфузии BIVV009 в течение 60 мин у здоровых добровольцев (стадия А; (фиг. 15A) и средних (+SE) минимальных концентраций в сыворотке крови BIVV009 в зависимости от времени после 60-мин внутривенных инфузий BIVV009 раз в неделю (стадия В; фиг. 15B).

[0129] На фиг. 16A-16C приведены графические представления массы тела субъектов против AUClast D (мкг×ч/мл/мг) (фиг. 16A), C_{max} D (мкг/мл/ мг) (фиг. 16B) и периода полувыведения λ_z (ч) ((фиг. 16C). AUC: площадь под кривой концентрация-время; MAD: многократные восходящие дозы; C_{max}: максимальная концентрация в сыворотке; HL: период полувыведения.

[0130] На фиг. 17A-17C приведено графическое представление средней (+SE) активности классического пути комплемента (CP) в сыворотке крови против времени после однократной внутривенной

инфузии BIVV009 в течение 60 мин у здоровых добровольцев (фиг. 17A) и средней (+SE) минимальной активности СР сыворотки против времени после однократной или еженедельных 60-мин внутривенных инфузий BIVV009 (фиг. 17B). На фиг. 17C приведено графическое представление минимальной активности СР в сыворотке крови субъектов против времени после многократных еженедельных внутривенных инфузий BIVV009 в течение 60 мин у здоровых добровольцев.

[0131] На фиг. 18 показано предполагаемое распределение массы тела (кг) в фазе 3 испытаний. Моделирование основано на 631 пациенте с CAgD (среднее (CO) = 77,0 (19,7) кг, медиана (мин-макс) = 74,8 (40,6-163,3) кг), данные были извлечены из базы электронных медицинских карт и заявок США.

[0132] На фиг. 19 показана моделированная медиана (90% интервал прогнозирования (PI)) концентрации BIVV009 для предлагаемого режима дозирования. Сплошная линия представляет средние концентрации BIVV009, и заштрихованная область представляет 90-процентный интервал прогнозирования. Пунктирная линия представляет концентрацию BIVV009, при которой начинает происходить мишень-опосредованное распределение (TMDD) (100 мкг/мл).

[0133] На фиг. 20A-20B показаны изображения, полученные на флуоресцентном микроскопе ткани пищевода обезьяны, инкубированной с сывороткой от пациента с буллезным пемфигоидом в отсутствие или в присутствии анти-C1s-антитела, и окрашенного на присутствие C3d. Флуоресценция указывает на отложение C3d на клеточной поверхности. На фигуре 20A показаны уровни отложения C3d в отсутствие анти-C1s-антитела. На фиг. 20B показаны уровни отложения C3d в присутствии анти-C1s-антитела.

[0134] На фиг. 21A-21C показаны изображения, полученные на флуоресцентном микроскопе, биопсий кожи пациента у пациента с буллезным пемфигоидом, получавшего антитело BIVV009. Флуоресценция указывает на отложение C3d в дермально-эпидермальном соединении. На фиг. 21A показан уровень отложения C3d в дермально-эпидермальном соединении до лечения BIVV009. На фиг. 21B показан уровень отложения C3d в дермально-эпидермальном соединении во время лечения BIVV009. На фиг. 21C показан уровень отложения C3d в дермально-эпидермальном соединении после лечения BIVV009 и выведения антитела.

Определения

[0135] Для того чтобы настоящее раскрытие можно было легче понять, вначале определяются некоторые термины. Как здесь используется, если иное прямо здесь не предусмотрено, то каждый из следующих терминов имеет значение, приведенное ниже. Дополнительные определения приводятся по тексту заявки.

[0136] Раскрытие включает варианты осуществления, в которых присутствует точно один член группы, используемый или иным образом относящийся к данному продукту или процессу. Раскрытие включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

[0137] Кроме того, «и/или» при использовании в настоящем документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в таком выражении, как «А и/или В», предназначен для включения «А и В», «А или В», «А» (одного) и «В» (одного). Аналогично, термин «и/или», используемый в таком выражении, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (один); В (один); и С (один).

[0138] Если не определено иначе, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

[0139] Везде, где аспекты описаны здесь с использованием термина «содержащий», в противном случае также предусмотрены аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0140] Единицы, префиксы и символы обозначаются в принятой для них форме Système International de Unites (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Там, где указан диапазон значений, то следует понимать, что каждое промежуточное целое числовое значение и каждая его доля между указанными

верхним и нижним пределами этого диапазона также конкретно раскрываются вместе с каждым субдиапазоном между такими значениями. Верхний и нижний пределы любого диапазона могут быть независимо включены или исключены из диапазона, и каждый диапазон, в который включены любой, никакой или оба предела, также включается в раскрытие. Когда значение точно указано, то следует понимать, что значения, которые представляют примерно равное количество или количество, указанное значением, также находятся в пределах объема раскрытия. Когда раскрывается комбинация, то каждая субкомбинация элементов этой комбинации также конкретно раскрывается и находится в пределах объема раскрытия. И наоборот, когда разные элементы или группы элементов раскрываются по отдельности, то их комбинации также раскрываются. Когда любой элемент изобретения раскрывается как имеющий множество альтернатив, то примеры такого раскрытия, в которых каждая альтернатива исключается отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами, также раскрываются; более чем один элемент раскрытия может иметь такие исключения, и все комбинации элементов, имеющие такие исключения, раскрываются.

[0141] Нуклеотиды обозначаются их общепринятыми однобуквенными кодами. Если не указано иное, то нуклеиновые кислоты пишутся слева направо в 5'-3' ориентации. Нуклеотиды упоминаются здесь с помощью их общеизвестных однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Соответственно, А представляет аденин, С представляет цитозин, G представляет гуанин, Т представляет тимин, U представляет урацил.

[0142] Аминокислоты обозначаются в настоящем документе либо их общеизвестными трехбуквенными символами, либо однобуквенными символами, рекомендованными Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Если не указано иное, то аминокислотные последовательности пишутся слева направо от аминоконца к карбоксиконцу.

[0143] Термин «примерно», используемый в связи с числовым значением в описании и формуле изобретения, обозначает интервал точности, знакомый и приемлемый для специалиста в данной области. В общем, такой интервал точности составляет $\pm 10\%$.

[0144] Следует отметить, что при использовании в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают множественные

ссылки, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «анти-Clс-антитело» включает множество таких антител, и ссылка на «опосредованное комплементом заболевание», включает ссылку на одно или несколько опосредованных комплементом заболеваний, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники и так далее. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. При этом такое утверждение предназначено для использования в качестве предшествующей основы для использования такой исключительной терминологии, как «исключительно», «только» и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использованием «негативного» ограничения.

[0145] Там, где указаны диапазоны, то включаются конечные точки. Кроме того, если не указано иное или не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, то значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или субдиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения с точностью до десятой доли нижней границы диапазона, если контекст явно не диктует иное.

[0146] Термины «антитела» и «иммуноглобулин» включают антитела или иммуноглобулины любого изотипа, фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с антигеном, включая, не ограничиваясь этим, фрагменты Fab, Fv, scFv и Fd, химерные антитела, гуманизированные антитела, сконструированные антитела, одноцепочечные антитела (scAb), однодоменные антитела (dAb), однодоменные антитела тяжелой цепи, однодоменные антитела легкой цепи, биспецифические антитела, полиспецифические антитела и слитые белки, содержащие антигенсвязывающие (также относящиеся здесь к связывающим антиген) участки антитела и белка, отличного от антитела. Антитела могут быть детектируемо мечены, например, радиоизотопом, ферментом, который генерирует детектируемый продукт, флуоресцентным белком и тому подобное. Антитела могут быть дополнительно конъюгированы с другими молекулами, такими как члены пар специфического связывания, например, биотин (член пары специфического связывания биотин-авидин) и тому подобное. Антитела также могут быть связаны с твердой подложкой, включая, не ограничиваясь этим, полистирольные планшеты или шарики и тому подобное. Термин также включает Fab', Fv, F(ab')₂ и/или другие

фрагменты антител, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном, и моноклональные антитела. Как здесь используется, моноклональное антитело представляет собой антитело, продуцированное группой идентичных клеток, которые все получены из одной клетки путем повторной клеточной репликации. То есть, клон клеток продуцирует только один вид антител. Несмотря на то, что моноклональное антитело может быть получено с использованием гибридной технологии получения, также могут быть использованы другие способы получения, известные специалистам в данной области (например, антитела, полученные из библиотек фагового дисплея антител). Антитело может быть моновалентным или бивалентным. Антитело может представлять собой Ig-мономер, который представляет собой «Y-образную» молекулу, состоящую из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей и двух легких цепей, связанных дисульфидными связями.

[0147] Как здесь используется, термин «гуманизированный иммуноглобулин» относится к иммуноглобулину, содержащему участки иммуноглобулинов различного происхождения, где, по меньшей мере, один участок содержит аминокислотные последовательности человеческого происхождения. Например, гуманизированное антитело может содержать участки, полученные из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения с требуемой специфичностью, такие как мышинные, и из последовательностей иммуноглобулина человеческого происхождения (например, химерный иммуноглобулин), химически связанных вместе с использованием обычных методик (например, синтетических), или получен в виде непрерывного полипептида с использованием методов генной инженерии (например, ДНК, кодирующая белковые фрагменты химерного антитела, может быть экспрессирована с образованием непрерывной полипептидной цепи). Другим примером гуманизированного иммуноглобулина является иммуноглобулин, содержащий одну или несколько иммуноглобулиновых цепей, содержащих CDR, полученный из антитела нечеловеческого происхождения, и каркасную область, полученную из легкой и/или тяжелой цепи человеческого происхождения (например, CDR-привитые антитела с или без изменения каркасов). Химерные или CDR-привитые одноцепочечные антитела также охватываются термином гуманизированный иммуноглобулин. Смотри, например, Cabilly et al., патент США № 4816567; Cabilly et al., Европейский патент № 0125023 B1; Boss et al., патент США №

4816397; Boss et al., Европейский патент № 0120694 B1; Neuberger M.S. et al., WO 86/01533; Neuberger M.S. et al., Европейский патент № 0194276 B1; Winter, патент США № 5225539; Winter, Европейский патент № 0239400 B1; Padlan, E.A. et al., Европейская патентная заявка № 0519596 A1. См. также Ladner et al., патент США № 4946778; Huston, патент США № 5476786; и Bird R.E. et al., *Science*, 242: 423-426 (1988)), в которых приведена информация, касающаяся одноцепочечных антител.

[0148] Например, гуманизированные иммуноглобулины можно получить с использованием синтетических и/или рекомбинантных нуклеиновых кислот с получением генов (например, кДНК), кодирующих желаемую гуманизированную цепь. Например, последовательности нуклеиновых кислот (например, ДНК), кодирующие гуманизированные переменные области, могут быть сконструированы с использованием методов мутагенеза ПЦР для изменения последовательностей ДНК, кодирующих человеческую или гуманизированную цепь, таких как ДНК-матрица из ранее гуманизированной переменной области (см., например, Kamman M. et al., *Nucl. Acids Res.*, 17: 5404 (1989)); Sato K. et al., *Cancer Research*, 53: 851-856 (1993); Daugherty, B.L. et al., *Nucleic Acids Res.*, 19 (9): 2471-2476 (1991); и Lewis A.P. и J.S. Crowe, *Gene*, 101: 297-302 (1991)). Используя эти или иные подходящие способы, можно легко получить варианты. Например, клонированные переменные области могут быть мутагенизированы, и можно выбрать последовательности, кодирующие варианты с желаемой специфичностью (например, из фаговой библиотеки; см., например, Krebber et al., патент США № 5514548; Hoogenboom et al., WO 93/06213, опубликованную 1 апреля 1993 г.).

[0149] «Фрагменты антител» включают участки интактного антитела, например, антигенсвязывающую или переменную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; димеры; линейные антитела (Zapata et al., *Protein Eng.* 8 (10): 1057-1062 (1995)); доменные антитела (dAb; Holt et al. (2003) *Trends Biotechnol.* 21: 484); молекулы одноцепочечных антител; и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. При расщеплении антител папаином образуются два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab»-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий участок, и остаточный «Fc»-фрагмент, обозначение, отражающее его способность легко кристаллизоваться.

Обработка пепсином дает фрагмент $F(ab')_2$, который имеет два антигенсвязывающих участка, и он все еще способен к перекрестному связыванию антигена.

[0150] «Fv» представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный сайт узнавания и связывания антигена. Эта область состоит из димера переменного домена одной тяжелой цепи и переменного домена одной легкой цепи в прочной нековалентной связи. Именно в такой конфигурации три CDR каждого переменного домена взаимодействуют, образуя антигенсвязывающий участок на поверхности димера V_H - V_L . В совокупности шесть CDR придают антителу антигенсвязывающую специфичность. Однако даже один переменный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфических для антигена) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низкой аффинностью, чем полный сайт связывания.

[0151] «Fab»-фрагмент также содержит константный домен легкой цепи и первый константный домен (CH_1) тяжелой цепи. Fab-фрагменты отличаются от Fab'-фрагментов добавлением нескольких остатков на карбоксильном конце домена CH_1 тяжелой цепи, включая один или несколько цистеинов из шарнирной области антитела. Fab'-SH является здесь обозначением Fab', в котором остаток(и) цистеина константных доменов несут свободную тиоловую группу. $F(ab')_2$ -фрагменты антитела первоначально были получены в виде пар фрагментов Fab', которые имеют шарнирные цистеины между ними. Также известны другие химические сочетания фрагментов антител.

[0152] «Легкие цепи» антител (иммуноглобулинов) от любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа и лямбда, на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей иммуноглобулины можно отнести к разным классам. Существует пять основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из этих классов можно дополнительно разделить на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Подклассы могут быть дополнительно разделены на типы, например, IgG2a и IgG2b.

[0153] «Одноцепочечный Fv» или фрагменты «sFv» или «scFv» антитела включают домены антитела V_H и V_L , где эти домены находятся в одной полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный

линкер между доменами V_H и V_L , который позволяет sFv образовывать желаемую структуру для связывания антигена. Для обзора sFv см. Pluckthun *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269–315 (1994)

[0154] Термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими участками, которые включают переменный домен тяжелой цепи (V_H), связанный с переменным доменом легкой цепи (V_L) в той же полипептидной цепи (V_H - V_L). Используя линкер, который является слишком коротким, чтобы разрешить спаривание между двумя доменами в одной цепи, домены вынуждены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и образовывать два антигенсвязывающих участка. Диатела более детально описаны, например, в EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444–6448.

[0155] Термин «аффинность» относится к степени, с которой связывающая молекула, например антитело, связывается с антигеном, чтобы сместить равновесие антигена и связывающей молекулы в направлении присутствия комплекса, образовавшегося в результате их связывания. Таким образом, когда антиген и связывающая молекула объединяются в относительно равной концентрации, то связывающая молекула с высокой аффинностью будет связываться с доступным антигеном, чтобы сместить равновесие в сторону высокой концентрации полученного комплекса. Связывающие молекулы, например антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, варианты или производные по настоящему изобретению также можно описать или указать в терминах их аффинности связывания с антигеном. Аффинность связывающей молекулы, например антитела, к антигену можно определить экспериментально, используя любой подходящий метод. (См., например, Berzofsky et al., Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992); и методы, описанные в нем).

[0156] Измеренная аффинность взаимодействия конкретной связывающей молекулы с антигеном может варьироваться, если она измеряется в различных условиях (например, концентрация соли, pH). Таким образом, измерения аффинности и других

антигенсвязывающих параметров (например, K_D , K_a , K_d) предпочтительно проводят с помощью стандартизованных растворов связывающей молекулы и антигена и стандартизированного буфера.

[0157] «Высокая аффинность» связывающей молекулы, например, антитела, относится к константе равновесной ассоциации (K_{aff}), составляющей, по меньшей мере, примерно 1×10^7 л/моль или, по меньшей мере, примерно 1×10^8 л/моль, или, по меньшей мере, примерно 1×10^9 л/моль, или, по меньшей мере, примерно 1×10^{10} л/моль, или, по меньшей мере, примерно 1×10^{11} л/моль, или, по меньшей мере, примерно 1×10^{12} л/моль, или, по меньшей мере, примерно 1×10^{13} л/моль или, по меньшей мере, примерно 1×10^{14} л/моль или более. Связывание с «высокой аффинностью» может варьироваться для разных изотипов антител.

[0158] K_D , константа равновесной диссоциации, является термином, который также используется для описания аффинности антител и по своему значению является обратным для K_{aff} . K_D получают из отношения k_d к k_a (т.е. k_d/k_a) и выражают в виде молярной концентрации (М). Значения K_D для антител можно определить с использованием методов, хорошо известных в данной области. Доступные методы определения K_D антитела включают анализ биослойной интерферометрии (BLI), поверхностный плазмонный резонанс, биосенсорную систему, такую как система BIACORE®, или проточную цитометрию и анализ Скэтчарда. Если используется K_D , то термин «высокая аффинность» антитела относится к константе равновесной диссоциации (K_D), составляющей менее чем примерно 1×10^{-7} М, или менее чем примерно 1×10^{-8} М, или менее чем примерно 1×10^{-9} М, или менее чем примерно 1×10^{-10} М, или менее чем примерно 1×10^{-11} М, или менее чем примерно 1×10^{-12} М, или менее чем примерно 1×10^{-13} М, менее чем примерно 1×10^{-14} М или ниже.

[0159] Аффинность может быть, по меньшей мере, в 1 раз, по меньшей мере, в 2 раза, по меньшей мере, в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз выше, по меньшей мере, в 7 раз, по меньшей мере, в 8 раз, по меньшей мере, в 9 раз, по меньшей мере, в 10 раз, по меньшей мере, в 20 раз, по меньшей мере, в 30 раз, по меньшей мере, в 40 раз, по меньшей мере, в 50 раз, по меньшей мере, в 60 раз, по меньшей мере, в 70 раз, по меньшей мере, в 80 раз, по меньшей мере, в 90 раз, по меньшей мере, в 100 раз или по меньшей мере, в 1000 раз выше или более, чем аффинность антитела к неродственным аминокислотным последовательностям. Аффинность

антитела к белку-мишени может составлять, например, примерно от 100 нМ до примерно 0,1 нМ, примерно от 100 нМ до примерно 1 пикомоль (пМ) или примерно от 100 нМ до примерно 1 фемтомоль (фМ) или выше. Как здесь используется, термин «авидность» относится к устойчивости комплекса из двух или более агентов к диссоциации после разбавления. Термины «иммунореактивный» и «предпочтительно связывается» используются здесь взаимозаменяемо в отношении антител и/или антигенсвязывающих фрагментов.

[0160] Термин «связывание» относится к прямой ассоциации между двумя молекулами, например, за счет ковалентных, электростатических, гидрофобных и ионных и/или водородных связей, включая такие взаимодействия, как солевые и водные мостики. Анти-C1s-антитело по настоящему изобретению специфически связывается с эпитопом в белке компонента C1s. «Специфическое связывание» относится к связыванию с аффинностью, по меньшей мере, примерно 1×10^{-7} М или более, например, 5×10^{-7} М, 10^{-8} М, 5×10^{-8} М и более. «Неспецифическое связывание» относится к связыванию с аффинностью ниже чем примерно 10^{-7} М, например, связыванию с аффинностью 10^{-6} М, 10^{-5} М, 10^{-4} М и т.д.

[0161] Как здесь используется, термины «конкурировать» или «перекрестно конкурировать» по отношению к связывающей молекуле, например, антитела, означают, что первая связывающая молекула, например, первое антитело или его антигенсвязывающий участок, связывается с эпитопом способом, достаточно сходным со связыванием второй связывающей молекулы, например, второго антитела или его антигенсвязывающего участка, так что в результате связывание первой связывающей молекулы с ее родственным эпитопом заметно снижается в присутствии второй связывающей молекулы по сравнению со связыванием первой связывающей молекулы в отсутствие второй связывающей молекулы. Альтернативно, где связывание второй связывающей молекулы с ее эпитопом также заметно снижается в присутствии первой связывающей молекулы, может, но это может быть не обязательно. То есть, первая связывающая молекула может ингибировать связывание второй связывающей молекулы с ее эпитопом без этой второй молекулы, ингибирующей связывание первой связывающей молекулы с ее соответствующим эпитопом. Однако в тех случаях, когда каждая связывающая молекула детектируемо ингибирует связывание другой связывающей молекулы с ее родственным эпитопом, в одинаковой, большей или меньшей степени, то говорят,

что связывающие молекулы «перекрестно конкурируют» друг с другом за связывание с их соответствующим эпитопом(ами). Как конкурирующие, так и перекрестно конкурирующие связывающие молекулы охватываются настоящим раскрытием.

[0162] Говорят, что связывающие молекулы, например антитела, «связываются с одним и тем же эпитопом» или «содержат один и тот же сайт связывания» или обладают «по существу одинаковыми связывающими» характеристиками, если связывающие молекулы перекрестно конкурируют, так что только одно антитело может связываться с эпитопом на данной временной точке, т.е. одна связывающая молекула предотвращает связывание или модулирующий эффект другой молекулы.

[0163] Конкуренция в настоящем документе означает более высокое относительное ингибирование, чем, по меньшей мере, примерно 20%, по меньшей мере, примерно 25%, по меньшей мере, примерно 30%, по меньшей мере, примерно 35%, по меньшей мере, примерно 40%, по меньшей мере, примерно 45%, по меньшей мере, примерно 50%, по меньшей мере, примерно 55%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, примерно 65%, по меньшей мере, примерно 70%, по меньшей мере, примерно 75%, по меньшей мере, примерно 80%, по меньшей мере, примерно 85%, по меньшей мере, примерно 90%, по меньшей мере, примерно 95% или примерно 100%, как определено конкурентным анализом ELISA или анализом ForteBio, например, как описано в разделе «Примеры». Может быть желательным установить более высокий порог относительного ингибирования в качестве критерия того, что является подходящим уровнем конкуренции в конкретном контексте. Таким образом, например, можно установить критерии для конкурентного связывания, при которых детектируется, по меньшей мере, примерно 40% относительного ингибирования, или, по меньшей мере, примерно 45%, или, по меньшей мере, примерно 50%, или, по меньшей мере, примерно 55%, или, по меньшей мере, примерно 60%, или, по меньшей мере, примерно 65%, или, по меньшей мере, примерно 70%, или, по меньшей мере, примерно 75%, или, по меньшей мере, примерно 80%, или, по меньшей мере, примерно 85%, или, по меньшей мере, примерно 90%, или, по меньшей мере, примерно 95% или даже примерно 100%, прежде чем антитело будет считаться достаточно конкурентным.

[0164] Как здесь используется, термин «эпитоп» относится к антигенной белковой детерминанте (например, аминокислотной

подпоследовательности C1s), способной связываться со связывающей молекулой, например антителом. Эпитопы обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как боковые цепи аминокислот или сахара, и обычно имеют специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Участок антитела или связывающей молекулы, которая распознает эпитоп, называется паратопом. Эпитопы белковых антигенов делятся на две категории, конформационные эпитопы и линейные эпитопы, в зависимости от их структуры и взаимодействия с паратопом. Конформационный эпитоп состоит из прерывистых участков аминокислотной последовательности антигена. Эти эпитопы взаимодействуют с паратопом на основе трехмерных признаков поверхности и формы или третичной структуры антигена. Напротив, линейные эпитопы взаимодействуют с паратопом на основе их первичной структуры. Линейный эпитоп образован непрерывной последовательностью аминокислот из антигена.

[0165] Как здесь используется, термин «CDR» или «определяющий комплементарность участок» предназначен для обозначения несмежных антиген-объединяющих сайтов, находящихся в вариабельной области полипептидов как тяжелой, так и легкой цепи. CDR были описаны Kabat et al., J. Biol. Chem., 252: 6609–6616 (1977); Kabat et al., Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991) (также упоминается здесь как Kabat 1991); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196: 901–917 (1987) (также упоминается здесь как Chothia 1987); и MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262: 732–745 (1996), где определения включают перекрывания или подмножества аминокислотных остатков при сравнении друг с другом. Тем не менее, подразумевается, что применение любого определения для обозначения CDR антитела или привитых антител или их вариантов входит в объем термина, как он определен и используется в настоящем документе. Аминокислотные остатки, которые охватывают CDR, как определено в каждой из вышеприведенных ссылок, приведены ниже в таблице 1 в качестве сравнения. CDR, представленные в настоящем раскрытии, были определены в соответствии с Kabat 1991.

Таблица 1

Определения CDR

	Kabat¹	Chothia²	MacCallum³
V _H CDR-1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR-2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR-3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR-1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR-2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR-3	89-97	91-96	89-96

¹ Нумерация остатков соответствует номенклатуре Kabat et al., выше.

² Нумерация остатков соответствует номенклатуре Chothia et al., выше

³ Нумерация остатков соответствует номенклатуре MacCallum et al., выше

[0166] Как здесь используются, термины «CDR-L1», «CDR-L2» и «CDR-L3» относятся, соответственно к первому, второму и третьему CDR в вариабельной области легкой цепи. Как здесь используются, термины «CDR-H1», «CDR-H2» и «CDR-H3» относятся, соответственно к первому, второму и третьему CDR в вариабельной области тяжелой цепи. Как здесь используются, термины «CDR-1», «CDR-2» и «CDR-3» относятся, соответственно к первому, второму и третьему CDR вариабельной области любой цепи.

[0167] Как здесь используется, термин «каркасная область» при использовании по отношению к вариабельной области антитела предназначен для обозначения всех аминокислотных остатков вне областей CDR в вариабельной области антитела. Каркас вариабельной области, как правило, представляет собой прерывистую аминокислотную последовательность длиной примерно 100-120 аминокислот, но предназначен для ссылки только на те аминокислоты, которые находятся за пределами CDR. Как здесь используется, термин «каркасная область» предназначен для обозначения каждого каркасного домена, который разделен CDR.

[0168] «Выделенное» антитело представляет антитело, которое было идентифицировано и отделено и/или извлечено из компонента его природной среды. Загрязняющие компоненты его природной среды представляют собой вещества, которые будут мешать диагностическому или терапевтическому применению антитела, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворимые вещества. В некоторых вариантах

осуществления антитело будет очищено (1) до более чем 90%, более чем 95% или более чем 98% по массе антитела, как определено методом Лоури, например, более чем 99% по массе, (2) до степени, достаточной для получения, по меньшей мере, 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности с помощью электрофореза в додецилсульфате натрия в полиакриламидном геле (SDS-PAGE) в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с использованием кумасси синего или серебряного красителя. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку, по меньшей мере, один компонент природной среды антитела не будет присутствовать. В некоторых случаях выделенное антитело будет приготовлено, по меньшей мере, на одной стадии очистки.

[0169] Термины «полипептид», «пептид» и «белок», используемые здесь взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать генетически кодированные и не генетически кодированные аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты и полипептиды, имеющие модифицированные пептидные скелеты. Термин включает слитые белки, включая, не ограничиваясь этим, слитые белки с гетерологичной аминокислотной последовательностью, слияния с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями, с или без N-концевых остатков метионина; иммунологически меченые белки; и тому подобное.

[0170] Как здесь используется, термин «идентичность» относится к общей консервативности мономера между полимерными молекулами, например, между полипептидными молекулами или полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК). Термин «идентичный» без каких-либо дополнительных определителей, например, белок А идентичен белку В, подразумевает, что последовательности идентичны на 100% (100% идентичность последовательности). Описание двух последовательностей как, например, «70% идентичных» эквивалентно описанию их как имеющих, например, «70% идентичность последовательностей».

[0171] Вычисление процентной идентичности двух полинуклеотидных последовательностей, например, может быть выполнено выравниванием двух последовательностей для целей

оптимального сравнения (например, могут быть введены гэпы в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания и неидентичные последовательности могут не приниматься во внимание для целей сравнения). В некоторых вариантах осуществления длина последовательности, выравненной для целей сравнения, составляет, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или 100% от длины референсной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих нуклеотидных положениях. Когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны по этому положению. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, разделяемых последовательностями, с учетом количества гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть выполнено с использованием математического алгоритма. При сравнении ДНК и РНК тимин (Т) и урацил (U) можно считать эквивалентными.

[0172] Подходящие программы доступны из различных источников для выравнивания как белковых, так и нуклеотидных последовательностей. Одной из подходящих программ для определения процентной идентичности последовательности является `bl2seq`, часть пакета программ BLAST, доступного на веб-сайте Национального центра биотехнологической информации правительства США BLAST (blast.ncbi.nlm.nih.gov). `Bl2seq` выполняет сравнение между двумя последовательностями, используя алгоритм BLASTN или BLASTP. BLASTN используется для сравнения последовательностей нуклеиновых кислот, тогда как BLASTP используется для сравнения аминокислотных последовательностей. Другими подходящими программами являются, например, `Needle`, `Stretcher`, `Water` или `Matcher`, часть набора программ EMBOSS для биоинформатики, и также доступные в Европейском институте биоинформатики (EBI) на сайте www.ebi.ac.uk/Tools/psa.

[0173] Выравнивания последовательностей можно проводить с использованием способов, известных в данной области техники,

таких как MAFFT, Clustal (ClustalW, Clustal X или Clustal Omega), MUSCLE и т. д.

[0174] Различные области в последовательности одного полинуклеотида-мишени или полипептида-мишени, которая выравнивается с референсной последовательностью полинуклеотида или полипептида, могут иметь свою собственную процентную идентичность последовательности. Следует отметить, что значение процентной идентичности последовательности округляется до десятых. Например, 80,11, 80,12, 80,13 и 80,14 округляются до 80,1, а 80,15, 80,16, 80,17, 80,18 и 80,19 округляются до 80,2. Также следует отметить, что значение длины всегда будет целым числом.

[0175] В определенных аспектах процент идентичности (% ID) первой аминокислотной последовательности (или последовательности нуклеиновой кислоты) со второй аминокислотной последовательности (или последовательности нуклеиновой кислоты) рассчитывается как $\%ID = 100 \times (Y/Z)$, где Y представляет количество аминокислотных остатков (или азотистых оснований), оцененных как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (как выравнено визуальным осмотром или определенной программой выравнивания последовательностей), и Z представляет общее количество остатков во второй последовательности. Если длина первой последовательности больше, чем длина второй последовательности, то процент идентичности первой последовательности со второй последовательности будет выше, чем процент идентичности второй последовательности с первой последовательности.

[0176] Специалист в данной области поймет, что проведение выравнивания последовательностей для вычисления процентной идентичности последовательностей не ограничивается бинарными сравнениями последовательность-последовательность, исключительно основанными на данных первичной последовательности. Также следует понимать, что выравнивания последовательностей можно получить объединением данных последовательностей с данными из различных источников, таких как структурные данные (например, кристаллографические структуры белка), функциональные данные (например, положение мутаций) или филогенетические данные. Подходящей программой, которая объединяет различные данные для получения множественного выравнивания последовательностей, является T-Coffee, доступная на www.tcoffee.org и альтернативно

доступная, например, от EBI. Также следует понимать, что конечное выравнивание, используемое для вычисления процентной идентичности последовательности, может быть проведено автоматически или вручную.

[0177] Как здесь используется, термины «лечение», «проводить лечение», «лечить» и тому подобное относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предупреждения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения от заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. Как здесь используется, «лечение» охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (a) предупреждение развития заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не диагностирован как имеющий заболевание; (b) подавление заболевания, т. е. остановку его развития; (c) облегчение заболевания, например, вызывая регрессию заболевания; и (d) ослабление или снижение симптомов, связанных с заболеванием.

[0178] Термины «индивидуум», «субъект», «хозяин» и «пациент», используемые здесь взаимозаменяемо, относятся к млекопитающему, включая, не ограничиваясь этим, мышиных (крыс, мышей), приматов, отличных от человека, людей, собак, кошек, копытных (например, лошадей, быков, овец, свиней, коз) и т. д. Эти термины также охватывают любое животное, имеющее систему комплемента, такое как млекопитающие, рыбы и некоторые беспозвоночные. При этом данные термины включают содержащих систему комплемента млекопитающих, рыб и беспозвоночных домашних животных, сельскохозяйственных животных, рабочих животных, зоопарковых животных и лабораторных животных.

[0179] «Терапевтически эффективное количество», «эффективное количество» или «эффективная доза» относится к количеству антитела против комплемента C1s, которое вводится млекопитающему или другому субъекту для лечения заболевания, достаточному для воздействия такого лечения на заболевание.

[0180] Термин «меньше чем» (<) означает значение, которое меньше, но не равно эталонному значению. Термин «больше чем» (>) означает значение, которое больше, но не равно эталонному значению. Термин «меньше или равно» ($\leq$) означает значение,

которое меньше или равно эталонному значению. Термин «больше или равно» ($\geq$) означает значение, которое больше или равно эталонному значению.

[0181] Прежде чем настоящее раскрытие будет дополнительно описано, следует понимать, что данное раскрытие не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку таковые, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, так как объем настоящего раскрытия будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[0182] Если представлен диапазон значений, то подразумевается, что каждое промежуточное значение составляет десятую долю нижнего предела, если контекст явно не указывает иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточное значение в указанном диапазоне включено в раскрытие. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны и также включены в раскрытие при условии любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. В тех случаях, когда указанный диапазон включает один или оба предела, то диапазоны, исключающие один или оба из этих включенных пределов, также включаются в раскрытие.

[0183] Несмотря на то, что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны здесь, также можно использовать в практике или тестировании настоящего раскрытия, здесь описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в него посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в отношении которых публикации цитируются.

[0184] Понятно, что определенные признаки раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки раскрытия, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предусмотрены отдельно или в любой подходящей комбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящихся к раскрытию, конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в данном документе так же,

как если бы каждая комбинация была раскрыта индивидуально и явно. Кроме того, все субкомбинации различных вариантов осуществления и их элементов также конкретно охвачены настоящим раскрытием и раскрыты в данном документе так же, как если бы каждая такая субкомбинация была индивидуально и явно раскрыта в данном документе.

[0185] Публикации, обсуждаемые здесь, предоставлены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не должно быть истолковано как признание того, что настоящее раскрытие не имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего раскрытия. Кроме того, даты приведенной публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут быть подтверждены независимо.

Подробное описание изобретения

[0186] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения опосредованного компонентом заболевания или расстройства у субъекта и способы ингибирования активации компонента C4 компонента у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах способы включают введение субъекту анти-C1s-антитела в фиксированной дозе 5,5 г. В некоторых аспектах способы включают введение субъекту анти-C1s-антитела в фиксированной дозе примерно от 4,0 г до примерно 10,0 г, например, примерно 4 г, примерно 4,5 г, примерно 5 г, примерно 5,5 г, примерно 6 г, примерно 6,5 г, примерно 7,5 г, примерно 8 г, примерно 8,5 г, примерно 9 г, примерно 9,5 г или примерно 10 г. В некоторых аспектах способы включают введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела, где концентрация антитела в сыворотке крови составляет примерно от 20 мкг/мл до примерно 150 мкг/мл.

Анти-C1s-антитело

[0187] Анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, специфически связывается с конформационным эпитопом в области аминокислот 272-422 следующей аминокислотной последовательности C1s человека:

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYSVQIIS
GDTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINETDF
VDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKYPENSRC
EYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL VFVAGDRQFGPYCGHGFPGLNIETKSN
ALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRDVVQITCLDGFVEVEG
RVGATSFYSTCQSNKGWSNSKLKCQPVDCGIPESIEGKVEDPESTLFGSVIRYTCEEPYYME

NGGGGEYHCAGNGSWVNEVLGPPELPKCVPCVGPVREPFEKQRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNP
 WAGGALINEYWVLTAANHVEGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFHHPGWKLLLEVPEG
 RTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAAR
 LPVAPLRKCCEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCCKGDSGGAFVQDPNDKTKFYAA
 GLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (SEQ ID NO:9)

[0188] Анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, ингибирует C1s-опосредованное расщепление компонента C4 комплемента. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для применения в способе по настоящему изобретению, ингибирует C1s-опосредованное расщепление компонента C4 комплемента, но не ингибирует C1s-опосредованное расщепление компонента C2 комплемента. В некоторых случаях антитело ингибирует компонент классического пути комплемента; в некоторых случаях компонентом классического пути комплемента является C1s. В некоторых случаях антитело не ингибирует протеазную активность C1s.

[0189] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, является гуманизированным. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированную каркасную область тяжелой цепи. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированную каркасную область легкой цепи и гуманизированную каркасную область тяжелой цепи. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

[0190] Гуманизация каркасной области (областей) снижает риск того, что антитело индуцирует реакцию в виде выработки антител человека на мышинные антитела (НАМА) у людей. Признанные в данной области техники методы определения иммунного ответа могут быть выполнены для мониторинга НАМА-ответа у конкретного пациента или во время клинических испытаний. Пациентам, которым вводят гуманизированные антитела, можно дать оценку иммуногенности в начале и на протяжении всего курса терапии. НАМА-ответ измеряют, например, детектированием антител к гуманизированному терапевтическому агенту в образцах сыворотки крови пациента с использованием метода, известного специалистам в данной области, включая технологию поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore) и/или твердофазный иммуноферментный анализ

(ELISA). Во многих случаях указанное гуманизированное анти-C1s-антитело по существу не вызывает НАМА-ответа у человека.

[0191] Некоторые аминокислоты из каркасных остатков вариабельной области человека отбирают для замены на основе их возможного влияния на конформацию CDR и/или связывающий антиген. Неприродное сопоставление мышиных областей CDR с человеческой каркасной областью вариабельной области может привести к неестественным конформационным ограничениям, которые, если их не скорректировать заменой определенных аминокислотных остатков, приводят к потере аффинности связывания.

[0192] Выбор аминокислотных остатков для замены может быть частично сделан с помощью компьютерного моделирования. Компьютерное оборудование и программное обеспечение для получения трехмерных изображений молекул иммуноглобулина известно в данной области. Как правило, молекулярные модели получают, исходя из разрешенных структур для цепей иммуноглобулина или их доменов. Моделируемые цепи сравнивают на предмет сходства аминокислотной последовательности с цепями или доменами разрешенных трехмерных структур, и выбирают цепи или домены, демонстрирующие наибольшее сходство последовательностей, в качестве отправных точек для конструирования молекулярной модели. Цепи или домены, имеющие, по меньшей мере, 50% идентичность последовательности, выбирают для моделирования, например, те, которые имеют, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности или более, выбирают для моделирования. Разрешенные исходные структуры модифицируют для учета различий между фактическими аминокислотами в цепях или доменах иммуноглобулина, которые моделируются, и аминокислотами в исходной структуре. Затем модифицированные структуры собираются в составной иммуноглобулин. Наконец, модель уточняется посредством минимизации энергии и проверки того, что все атомы находятся на соответствующих расстояниях друг от друга и что длины и углы связи находятся в химически приемлемых пределах.

[0193] CDR и каркасные области определены Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991). Альтернативное структурное определение было предложено Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987); *Nature* 342:878 (1989); and *J. Mol. Biol.*

186:651 (1989) (в совокупности относится к «Chothia»). Когда каркасные остатки, как определено Kabat, выше, составляют остатки структурной петли, как определено Chothia, выше, то аминокислоты, присутствующие в мышинном антителе, могут быть выбраны для замены в гуманизированном антителе. Остатки, которые «являются смежными с областью CDR», включают аминокислотные остатки в положениях, непосредственно смежных к одному или нескольким CDR в первичной последовательности гуманизированной цепи иммуноглобулина, например, в положениях, непосредственно смежных CDR, как определено Kabat, или CDR, как определено Chothia (см., например, Chothia and Lesk, JMB 196: 901 (1987)). Эти аминокислоты особенно вероятно взаимодействуют с аминокислотами в CDR и, если они выбраны из акцептора, то деформируют донорные CDR и уменьшают аффинность. Более того, соседние аминокислоты могут взаимодействовать непосредственно с антигеном (Amit et al., Science, 233: 747 (1986)), и выбор этих аминокислот у донора может быть желательным для сохранения всех контактов с антигеном, которые обеспечивают аффинность в исходном антителе.

[0194] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область вариабельной области легкой цепи (VL), содержащей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, присутствующие в VL, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

SEQ ID NO: 7:

QIVLTQSPAIMASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGV
PARFSGSGSGTIFYSLTISMEAEEDATYYCHQYYRLPPITFGAGTKLELK.

[0195] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, присутствующие в VH, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

SEQ ID NO: 8:

EVMLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQIPEKRLEWVATISSGGSHTY
YLDVSKGRFTISRDNARDTLYLQMSSLRSEDTALYYCARLFTGYAMDYWGQGTSTVTVSS.

[0196] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего раскрытия, включает: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и б) область тяжелой цепи,

содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно. В некоторых этих вариантах осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизированную каркасную область VH и/или VL.

SEQ ID NO:1: SSVSSSYLHWYQ;

SEQ ID NO:2: STSNLASGVP;

SEQ ID NO:3: HQYYRLPPIT;

SEQ ID NO:4: GFTFSNYAMSWV;

SEQ ID NO:5: ISSGGSHTYY;

SEQ ID NO:6: ARLFTGYAMDY.

[0197] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и b) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизированную каркасную область VH и/или VL.

SEQ ID NO:10: TASSSVSSSYLH;

SEQ ID NO:11: STSNLAS;

SEQ ID NO:3: HQYYRLPPIT;

SEQ ID NO:12: NYAMS;

SEQ ID NO:13: TISSGGSHTYYLDSVKG;

SEQ ID NO:14: LFTGYAMDY.

[0198] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 15.

SEQ ID NO:15:

QIVLTQSPAILSLSPPGERATMSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLIYSTSNLASGV
PSRFGSGSGTFTLTISLQAEDFATYYCHQYYRLPPITFGQGTKLEIK.

[0199] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:16.

SEQ ID NO:16:

QIVLTQSPATLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGV
PSRFGSGSGTDYTLTISSQLPEDFATYYCHQYYRLPPITFGQGTKLEIK.

[0200] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:17.

SEQ ID NO:17:

QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGV
PSRFGSGSGTDYTLTISSQLPEDFATYYCHQYYRLPPITFGQGTKLEIK.

[0201] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:18.

SEQ ID NO:18:

EVMLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHTY
YLDVSKGRFTISRDNKDTLYLQMSSLRAEDTALYYCARLFTGYAMDYWGQGTSTVTVSS.

[0202] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:19.

SEQ ID NO:19:

EVMLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHTY
YLDVSKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRAEDTALYYCARLFTGYAMDYWGQGTSLVTVSS.

[0203] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:20.

SEQ ID NO:20:

EVMLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHTY

YLDsvKGRFTISRDNskDTLYLQmSSLRAEDTALYYCARLFTGYAMdyWGQgTSVTVSS.

[0204] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:21.

SEQ ID NO:21:

EVQLVESGGGLV^KPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGsHTY
YLDsvKGRFTISRDNskNTLYLQmNSLRAEDTALYYCARLFTGYAMdyWGQgTLVTVSS.

[0205] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0206] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0207] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0208] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0209] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0210] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0211] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0212] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0213] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0214] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0215] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0216] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит: область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0217] В некоторых аспектах настоящего изобретения анти-C1s-антитело перекрестно конкурирует с референсным антителом. В одном варианте осуществления референсное антитело содержит:

a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ

[0218] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, присутствующие в VL, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

[0219] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, присутствующие в VH, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0220] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и б) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизованную каркасную область VH и/или VL.

[0221] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и б) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизованную каркасную область VH и/или VL.

[0222] В еще одних вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, представляет собой антитело, которое специфически связывается с тем же эпитопом, что и референсное антитело. В одном варианте осуществления референсное антитело содержит:

а) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

б) область VL, содержащую аминокислотную

последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0223] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, специфически связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее переменную область области легкой цепи (VL), содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, присутствующие в VL, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

[0224] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, специфически связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее переменную область области тяжелой цепи (VH), содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, присутствующие в VH, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0225] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, специфически связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и б) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизованную каркасную область VH и/или VL.

[0226] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, специфически связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и б) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизованную каркасную область VH и/или VL.

[0227] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на

85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 15.

[0228] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:16.

[0229] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:17.

[0230] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:18.

[0231] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:19.

[0232] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:20.

[0233] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:21.

[0234] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее

ID NO: 20.

[0241] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0242] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18.

[0243] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19.

[0244] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20.

[0245] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с антителом, содержащим область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0246] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область вариабельной области легкой цепи (VL), содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, присутствующие в VL, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

[0247] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, присутствующие в VH,

содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0248] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и b) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизированную каркасную область VH и/или VL.

[0249] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: а) область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и b) область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 соответственно. В некоторых из этих вариантов осуществления анти-C1s-антитело включает гуманизированную каркасную область VH и/или VL.

[0250] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 15.

[0251] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 16.

[0252] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:17.

[0253] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:18.

[0254] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:19.

[0255] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:20.

[0256] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO:21.

[0257] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область VL, содержащую аминокислотную

[illegible]

последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

[0258] В некоторых вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, представляет собой BIVV009. BIVV009 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 22, и область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 23.

[0259] SEQ ID NO: 22 тяжелой цепи BIVV009:

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHTY
YLDsvKGRFTISRDNskNTLYLQMNslRAEDTALYYCARLFTGYAMDYWGQGTlLVTVSSASTKG
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTKTYTCNVdHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNakTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDwLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
GK

[0260] SEQ ID NO: 23 легкой цепи BIVV009:

QIVLTQSPATLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGV
PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQYYRLPPITFGQGtKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0261] В некоторых вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, выбрано из группы, состоящей из мономера Ig, Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, Fd-фрагмента, scFv, scAb, dAb, Fv, однодоменного антитела тяжелой цепи и однодоменного антитела легкой цепи.

[0262] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит константную область

иммуноглобулина (например, Fc-область). Fc-область, если она присутствует, может представлять Fc-область человека или Fc-область любого животного, имеющего систему комплемента. В некоторых вариантах осуществления Fc-область, если она присутствует, представляет Fc-область человека. Если присутствуют константные области, то антитело может содержать константные области как легкой цепи, так и тяжелой цепи. Подходящая константная область тяжелой цепи включает CH1, шарнирную область, CH2, CH3 и CH4. Антитела, описанные в данном документе, включают антитела, имеющие все типы константных областей, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и любой изотип, включая IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Примером подходящей Fc-области тяжелой цепи является Fc-область изотипа IgG1 человека. Другим примером подходящей Fc-области тяжелой цепи является Fc-область изотипа IgG2 человека. Еще одним примером подходящей Fc-области тяжелой цепи является Fc-область изотипа IgG3 человека. Константные области легкой цепи могут представлять тип лямбда или каппа. Анти-C1s-антитело, подходящее для применения в способе по настоящему изобретению, может содержать последовательности из более чем одного класса или изотипа. Антитела могут экспрессироваться в виде тетрамеров, содержащих две легкие и две тяжелые цепи, в виде отдельных тяжелых цепей, легких цепей, таких как Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, или в виде одноцепочечных антител, в которых переменные области тяжелой и легкой цепи связаны через спейсер.

[0263] В некоторых случаях область тяжелой цепи имеет изотип IgG4. В некоторых из этих вариантов осуществления шарнирная область содержит замену S241P. См., например, Angal et al. (1993) *Mol. Immunol.*, 30: 105. В некоторых из этих вариантов осуществления шарнирная область содержит замену L236E (или L235E, используя нумерацию ЕС; Kabat et al. (1991) *Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. U.S. Dept. Health and Human Services, Bethesda, MD, NIH Publication No. 91-3242). См., например, Reddy et al. (2000) *J. Immunol.*, 164: 1925; и Klechevsky et al. (2010) *Blood*, 116: 1685. В некоторых из этих вариантов осуществления шарнирная область содержит замену S241P и замену L236E.

[0264] В еще одних вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего раскрытия, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей

мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 96%, по меньшей мере, примерно на 97%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или примерно на 100% идентичную аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: XX. В некоторых вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 96%, по меньшей мере, примерно на 97%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или примерно на 100% идентичную аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: XX. В еще одних вариантах осуществления анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего раскрытия, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 96%, по меньшей мере, примерно на 97%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или примерно на 100% идентичную аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: XX, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 96%, по меньшей мере, примерно на 97%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или примерно на 100% идентичную аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: XX.

80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 96%, по меньшей мере, примерно на 97%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или примерно на 100% идентичную аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: XX, где анти-C1s-антитело содержит шесть CDR B1VV009.

[0265] Анти-C1s-антитело, подходящее для настоящего изобретения, может быть по существу чистым, например, по меньшей мере, примерно на 80%-85% чистым, по меньшей мере, примерно на 85%-90% чистым, по меньшей мере, примерно на 90%-95% чистым, или на 98%-99% или более чистым, например, не содержащее примесей, таких как клеточный дебрис, макромолекулы, отличные от анти-C1s-антитела, и т. д.

Композиции

[0266] Анти-C1s-антитело обычно находится в композиции, например, в фармацевтической композиции.

[0267] Композиция, содержащая анти-C1s-антитело, может включать одну или более солей, например, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ и т.д.; буферный агент, например трис-буфер, N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота) (HEPES), 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), натриевая соль 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота (MOPS), N-трис[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфоновая кислота (TAPS) и т.д.; солюбилизующий агент; детергент, например, неионогенный детергент, такой как Твин-20 и т.д.; ингибитор протеаз; глицерин; и тому подобное.

[0268] При осуществлении способа по настоящему изобретению анти-C1s-антитело можно вводить субъекту с использованием любых удобных средств, способных привести к желаемому терапевтическому эффекту или диагностическому эффекту. Таким образом, анти-C1s-антитело может быть включено в различные составы для терапевтического введения. Более конкретно, анти-C1s-антитело может быть сформулировано в фармацевтические композиции объединением с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, фармацевтически приемлемыми разбавителями или другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и может быть сформулировано в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекционные формы,

ингаляционные препараты и аэрозоли. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит анти-C1s-антитело и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0269] В фармацевтических лекарственных формах анти-C1s-антитело можно вводить в виде их фармацевтически приемлемых солей или их также можно использовать самостоятельно или в соответствующей ассоциации, а также в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Следующие способы и эксципиенты являются просто примерными и никоим образом не ограничиваются.

[0270] Для пероральных препаратов анти-C1s-антитело можно использовать самостоятельно или в комбинации с подходящими добавками, которые применяются для изготовления таблеток, порошков, гранул или капсул, например, с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с дезинтеграторами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий карбоксиметилцеллюлоза; со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния; и, если необходимо, с разбавителями, буферными агентами, смачивающими агентами, консервантами и ароматизаторами.

[0271] Анти-C1s-антитело может быть сформулировано в препараты для инъекционного введения путем растворения, суспендирования или эмульгирования антитела в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие подобные масла, пропиленгликоль, глицериды синтетических алифатических кислот, инъеклируемые органические сложные эфиры (например, этилолеат), сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоля; и, если необходимо, с обычными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические агенты, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, стабилизаторы и консерванты. Носители для парентеральных форм включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или летучие масла. Носители для внутривенного введения включают растворы, восполняющие жидкости и питательные вещества, растворы, восполняющие электролиты (например, на основе декстрозы Рингера) и тому подобное. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать дополнительные агенты, такие как дофамин или

психофармакологические препараты, в зависимости от предполагаемого применения фармацевтической композиции.

[0272] Фармацевтические композиции, содержащие анти-C1s-антитело, готовят путем смешивания антитела по настоящему изобретению, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными физиологически приемлемыми носителями, другими эксципиентами, стабилизаторами, поверхностно-активными веществами, буферами и/или агентами для регулирования тоничности. Приемлемые носители, другие эксципиенты и/или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, глутатион, цистеин, метионин и лимонную кислоту; консерванты (такие как этанол, бензиловый спирт, фенол, м-крезол, п-хлор-м-крезол, метил- или пропилпарабены, бензалкония хлорид или их комбинации); аминокислоты, такие как аргинин, глицин, орнитин, лизин, гистидин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, изолейцин, лейцин, аланин, фенилаланин, тирозин, триптофан, метионин, серин, пролин и их комбинации; моносахариды, дисахариды и другие углеводы; низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как желатин или сывороточный альбумин; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как трегалоза, сахароза, лактоза, глюкоза, манноза, мальтоза, галактоза, фруктоза, сорбоза, рафиноза, глюкозамин, N-метилглюкозамин, галактозамин и нейраминовая кислота; и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как твин, плуроники Brij, тритон-X или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[0273] Фармацевтическая композиция может находиться в жидкой форме, лиофилизированной форме или жидкой форме, восстановленной из лиофилизированной формы, где лиофилизированный препарат должен быть восстановлен стерильным раствором перед введением. Стандартная процедура восстановления лиофилизированной композиции заключается в добавлении объема чистой воды (обычно эквивалентного объему, удаленному во время лиофилизации); однако растворы, содержащие антибактериальные агенты, можно использовать для производства фармацевтических композиций для парентерального введения; см. также Chen (1992) Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 1311-54.

[0274] Примерные концентрации антитела в фармацевтической композиции, подходящей для применения в способе по настоящему изобретению, могут варьироваться примерно от 1 мг/мл до примерно 200 мг/мл или примерно от 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл или примерно от 150 мг/мл до примерно 200 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация антитела составляет примерно от 10 мг/мл до примерно 60 мг/мл, примерно от 12 мг/мл до примерно 58 мг/мл, примерно от 14 мг/мл до примерно 56 мг/мл, примерно от 16 мг/мл до примерно 54 мг/мл, примерно от 17 мг/мл до примерно 52 мг/мл или примерно от 18 мг/мл до примерно 50 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация антитела составляет 18 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация антитела составляет 50 мг/мл.

[0275] Водный состав анти-C1s-антитела можно приготовить в рН-забуференном растворе, например, при рН в диапазоне примерно от 4,0 до примерно 7,0, или примерно от 5,0 до примерно 6,0, или, альтернативно, примерно 5,5. Примеры буферов, подходящих для обеспечения рН в этом диапазоне, включают фосфатный, гистидиновый, цитратный, сукцинатный, ацетатный буферы и другие буферы на основе органических кислот. Концентрация буфера может составлять примерно от 1 мМ до примерно 100 мМ или примерно от 5 мМ до примерно 50 мМ, в зависимости, например, от буфера и желаемой тоничности состава.

[0276] Агент для регулирования тоничности может быть включен в состав антитела для модуляции тоничности состава. Типичные агенты для регулирования тоничности включают хлорид натрия, хлорид калия, глицерин и любой компонент из группы аминокислот, сахаров, а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления водный состав является изотоническим, хотя могут быть подходящими гипертонические или гипотонические растворы. Термин «изотонический» обозначает раствор, имеющий такую же тоничность, что и какой-либо другой раствор, с которым его сравнивают, такой как физиологический солевой раствор или сыворотка. Агенты для регулирования тоничности можно использовать в количестве примерно от 5 мМ до примерно 350 мМ, например, в количестве от 100 мМ до 350 мМ.

[0277] Также к составу антитела можно добавить поверхностно-активное вещество для уменьшения агрегации составленного антитела и/или минимизации образования частиц в составе и/или уменьшения адсорбции. Типичные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана

и жирных кислот (твин), простые полиоксиэтиленовые эфиры (Brij), простые алкилфенилполиоксиэтиленовые эфиры (тритон-X), сополимер полиоксиэтилена-полиоксипропиленаа (полосамер, Pluronic) и додецилсульфат натрия (SDS). Примерами подходящих сложных эфирров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот являются полисорбат 20 (продается под торговой маркой Твин 20™) и полисорбат 80 (продается под торговой маркой Твин 80™). Примерами подходящих сополимеров полиэтилена-полипропилена являются те, которые продаются под названиями PLURONIC® F68 или POLOXAMER 188™. Примерами подходящих простых полиоксиэтиленалкиловых эфиров являются те, которые продаются под торговой маркой BRIJ™. Примерные концентрации поверхностно-активного вещества могут составлять примерно от 0,001% до примерно 1% мас./об.

[0278] Также можно добавить лиопротектор для защиты лабильного активного ингредиента (например, белка) от дестабилизирующих условий во время процесса лиофилизации. Например, известные лиопротекторы включают сахара (включая глюкозу и сахарозу); полиолы (включая маннит, сорбит и глицерин); и аминокислоты (включая аланин, глицин и глутаминовую кислоту). Лиопротекторы можно включить в количестве примерно от 10 мМ до 500 нМ.

[0279] В некоторых случаях подходящая композиция включает анти-C1s-антитело и один или более из вышеуказанных агентов (например, поверхностно-активное вещество, буфер, стабилизатор, агент для регулирования тоничности) и по существу не содержит один или более консервантов, таких как этанол, бензиловый спирт, фенол, м-крезол, п-хлор-м-крезол, метил- или пропилпарабены, бензалкония хлорид и их комбинации. В еще одних вариантах осуществления в состав включается консервант, например, в концентрациях в пределах примерно от 0,001 до примерно 2% (мас./об.).

[0280] Например, подходящая композиция может представлять жидкую или лиофилизированную композицию, подходящую для парентерального введения, и может содержать примерно от 1 мг/мл до примерно 200 мг/мл антитела по изобретению; примерно от 0,001% до примерно 1%, по меньшей мере, одного поверхностно-активного вещества; примерно от 1 мМ до примерно 100 мМ буфера; необязательно примерно от 10 мМ до примерно 500 мМ стабилизатора; и примерно от 5 мМ до примерно 305 мМ агента для регулирования тоничности; и имеет pH примерно от 4,0 до примерно

7,0.

[0281] В качестве еще одного примера, подходящая парентеральная композиция представляет собой жидкую или лиофилизированную композицию, содержащую: от примерно 1 мг/мл до примерно 200 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,04% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5.

[0282] В качестве еще одного примера, композиция для парентерального введения по настоящему изобретению включает лиофилизированную композицию, содержащую: 1) 15 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,04% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 2) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,04% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 3) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 4) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,04% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ трегалозы; и имеет pH 5,5; или 5) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5.

[0283] В качестве еще одного примера, подходящая композиция для парентерального введения представляет собой жидкую композицию, содержащую: 1) 7,5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 120 мМ L-гистидина; и 250 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 2) 37,5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 10 мМ L-гистидина; и 125 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 3) 37,5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,01% твина-20 мас./об.; 10 мМ L-гистидина; и 125 мМ сахарозы; и имеет pH 5,5; или 4) 37,5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 10 мМ L-гистидина; и 125 мМ трегалозы; и имеет pH 5,5; или 5) 37,5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,01% твина-20 мас./об.; 10 мМ L-гистидина; и 125 мМ трегалозы; и имеет pH 5,5; или 6) 5 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ трегалозы; и имеет pH 5,5; или 7) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ маннита; и имеет pH 5,5; или 8) 75 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 140 мМ хлорида натрия; и имеет pH 5,5; или 9) 150 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ трегалозы; и имеет pH 5,5; или 10) 150 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 250 мМ маннита; и имеет pH 5,5; или 11) 150 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,02% твина-20

мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 140 мМ хлорида натрия; и имеет рН 5,5; или 12) 10 мг/мл анти-C1s-антитела; 0,01% твина-20 мас./об.; 20 мМ L-гистидина; и 40 мМ хлорида натрия; и имеет рН 5,5.

[0284] Подходящими эксципиентами-растворителями являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин, этанол или тому подобное и их комбинации. Кроме того, если желательно, носитель может включать небольшие количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты или рН-забуфферивающие агенты. Фактические способы приготовления таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 17th edition, 1985. Композиция или состав, подлежащие введению, в любом случае будут содержать количество антитела по настоящему изобретению, достаточное для достижения желаемого состояния у субъекта, который подвергается лечению.

[0285] Фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как растворители, адъюванты, носители или разбавители, широко доступны. Кроме того, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как регуляторы рН и буферные агенты, агенты для регулирования тоничности, стабилизаторы, смачивающие агенты и тому подобное, широко доступны.

Дозы

[0286] Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве, по меньшей мере, 4 г, по меньшей мере, 4,5 г, по меньшей мере, 5 г, по меньшей мере, 5,5 г, по меньшей мере, 6 г, по меньшей мере, 6,5 г, по меньшей мере, 7 г, по меньшей мере, 7,5 г, по меньшей мере, 8 г, по меньшей мере, 8,5 г, по меньшей мере, 9 г, по меньшей мере, 9,5 г или, по меньшей мере, 10 г.

[0287] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г и примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых

аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах, анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, или примерно от 7,5 г до примерно 8 г.

[0288] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве 5,5 г. В некоторых случаях дозу 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение 5,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; b) введение 5,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и c) введение 5,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях дозу 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях дозу 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях дозу 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

[0289] В некоторых аспектах субъект для настоящего способа весит 75 кг или более, и анти-C1s-антитело вводят в эффективной дозе примерно 7,5 г. В еще одних аспектах субъект для настоящего способа весит 75 кг или менее, и анти-C1s-антитело вводят в эффективной дозе примерно 6,5 г.

[0290] В еще одном аспекте настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, где способ включает

введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективной дозе примерно 6,5 г. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение эффективной дозы примерно 6,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; б) введение эффективной дозы примерно 6,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и с) введение эффективной дозы примерно 6,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до примерно 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях эффективную дозу примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

[0291] В еще одном аспекте настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективной дозе примерно 7,5 г. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение эффективной дозы примерно 7,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; б) введение эффективной дозы примерно 7,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и с) введение эффективной дозы примерно 7,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до примерно 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях эффективную дозу примерно

7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

[0292] В еще одних аспектах настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективной дозе примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г. В некоторых случаях эффективную дозу примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела на сутки 0 и 7, и затем раз в две недели. В некоторых случаях эффективную дозу примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до примерно 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективную дозу примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года.

[0293] Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 25 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 30 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 35 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 40 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 45 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 50 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 55 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 60 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 65 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 70 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 75 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 80 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 85 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 90 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 95 мкг/мл или, по меньшей мере, примерно 100 мкг/мл. В некоторых аспектах раскрытия концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет

примерно от 20 мкг/мл до примерно 100 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 90 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 80 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 70 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 70 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл, примерно от 20 мкг/мл до примерно 40 мкг/мл или примерно от 20 мкг/мл до примерно 30 мкг/мл. В конкретном варианте осуществления концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл.

[0294] Концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела у субъекта можно измерить с использованием методик, известных в данной области. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело определяют с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В некоторых аспектах анти-C1s-антитело определяют, используя непрямой ELISA. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело определяют с использованием сэндвич-ELISA. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело определяют с использованием конкурентного ELISA.

[0295] Настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг. В конкретном варианте осуществления эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг.

[0296] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45

мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 мг/кг до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 г/кг до примерно 145 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0297] В некоторых аспектах эффективная доза для способов по настоящему изобретению составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0298] Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят с интервалом дозирования пять суток, шесть суток, семь суток, восемь суток, девять суток, десять суток, одиннадцать суток, двенадцать суток, тринадцать суток, четырнадцать суток, пятнадцать суток, шестнадцать суток, семнадцать суток, восемнадцать суток, девятнадцать суток, двадцать суток, двадцать одни сутки, двадцать двое суток, двадцать трое суток, двадцать четверо суток, двадцать пять суток, двадцать шесть суток, двадцать семь суток, двадцать восемь суток, двадцать девять суток, тридцать суток или тридцать одни сутки.

[0299] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят с

интервалом дозирования одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, один месяц, два месяца, три месяца или четыре месяца. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения анти-C1s-антитела.

[0300] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в виде одной или более нагрузочных доз с последующим введением с интервалами дозирования. Нагрузочные дозы можно вводить с интервалом примерно 7 суток, с интервалом примерно 14 суток, с интервалом примерно 21 сутки, с интервалом примерно 30 суток, с интервалом примерно два месяца, с интервалом примерно три месяца или с интервалом примерно четыре месяца. В некоторых аспектах нагрузочная доза для настоящего изобретения составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг. В некоторых аспектах нагрузочная доза представляет собой дозу, отличную от дозы, вводимой с интервалами дозирования. В некоторых аспектах нагрузочная доза представляет такое же количество дозы, что и доза, вводимая с интервалами дозирования. В одном аспекте анти-C1s-антитело вводят в виде двух нагрузочных еженедельных доз 60 мг/кг с последующими дозами 60 мг/кг, вводимыми раз в две недели.

[0301] Настоящее изобретение обеспечивает способ повышения количества ретикулоцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта после введения, по меньшей мере, примерно в 1,1 раза, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза, по меньшей мере, примерно в 1,3 раза, по меньшей мере, примерно в 1,4 раза, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, по меньшей мере, в 1,6 раза, по меньшей мере, в 1,7 раза, по меньшей мере, в 1,8 раза, по меньшей мере, в 1,9 раза, по меньшей мере, примерно в 2 раза, по меньшей мере, в 2,1 раза, по меньшей мере, в 2,2 раза, по меньшей мере, в 2,3 раза, по меньшей мере, примерно в 2,4 раза, по меньшей мере, примерно в 2,5 раза, по меньшей мере,

примерно в 2,6 раза, по меньшей мере, примерно в 2,7 раза, по меньшей мере, примерно в 2,8 раза, по меньшей мере, примерно в 2,9 раза, по меньшей мере, примерно в 3,0 раза, по меньшей мере, примерно в 4 раза, по меньшей мере, примерно в 5 раз, по меньшей мере, примерно в 6 раз, по меньшей мере, примерно в 7 раз, по меньшей мере, примерно в 8 раз, по меньшей мере, примерно в 9 раз или, по меньшей мере, примерно в 10 раз.

[0302] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта в течение примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч, примерно 12 ч, примерно 13 ч, примерно 14 ч, примерно 15 ч, примерно 16 ч, примерно 17 ч, примерно 18 ч, примерно 19 ч, примерно 20 ч, примерно 21 ч, примерно 22 ч, примерно 23 ч, примерно 24 ч, примерно 1 суток, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 8 суток, примерно 9 суток, примерно 10 суток, примерно 11 суток, примерно 12 суток, примерно 13 суток, примерно 14 суток, примерно 2 недель, примерно 3 недель, примерно 4 недель, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель, примерно 8 недель, примерно 9 недель, примерно 10 недель, примерно 11 недель или примерно 12 недель введения.

[0303] Настоящее изобретение обеспечивает способ повышения количества ретикулоцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг.

[0304] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно

75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45 до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг примерно от 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 до примерно 145 мг/кг, примерно от 85 до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0305] В некоторых аспектах эффективная доза для способов по настоящему изобретению составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0306] Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения количества ретикулоцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве, по меньшей мере, примерно 4 г, по меньшей мере, примерно 4,5 г, по меньшей мере, примерно 5 г, по меньшей мере, примерно 5,5 г, по меньшей мере, примерно 6 г, по меньшей мере, примерно 6,5 г, по меньшей мере, примерно 7 г, по меньшей мере, примерно 7,5 г, по меньшей мере, примерно 8 г, по меньшей мере, примерно 8,5 г, по меньшей мере, примерно 9 г, по меньшей мере, примерно 9,5 г или, по меньшей мере, примерно 10 г.

[0307] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г

до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, или примерно от 7,5 г до примерно 8 г.

[0308] Настоящее изобретение обеспечивает способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта после введения, по меньшей мере, на 1,0 г/дл, 1,1 г/дл, 1,2 г/дл, 1,3 г/дл, 1,4 г/дл, 1,5 г/дл, 1,6 г/дл, 1,7 г/дл, 1,8 г/дл, 1,9 г/дл, 2,0 г/дл, 2,1 г/дл, 2,2 г/дл, 2,3 г/дл, 2,4 г/дл, 2,5 г/дл, 2,6 г/дл, 2,7 г/дл, 2,8 г/дл, 2,9 г/дл, 3,0 г/дл, 3,1 г/дл, 3,2 г/дл, 3,3 г/дл, 3,4 г/дл, 3,5 г/дл, 3,6 г/дл, 3,7 г/дл, 3,8 г/дл, 3,9 г/дл, 4,0 г/дл, 4,1 г/дл, 4,2 г/дл, 4,3 г/дл, 4,4 г/дл или 4,5 г/дл.

[0309] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает общий уровень гемоглобина у субъекта после введения до, по меньшей мере, 10,0 г/дл, по меньшей мере, 10,1 г/дл, по меньшей мере, 10,2 г/дл, по меньшей мере, 10,3 г/дл, по меньшей мере, 10,4 г/дл, по меньшей мере, 10,5 г/дл, по меньшей мере, 10,6 г/дл, по меньшей мере, 10,7 г/дл, по меньшей мере, 10,8 г/дл, по меньшей мере, 10,9 г/дл, по меньшей мере, 11,0 г/дл, по меньшей мере, 11,1 г/дл, по меньшей мере, 11,2 г/дл, по меньшей мере, 11,3 г/дл, по меньшей мере, 11,4 г/дл, по меньшей мере, 11,5 г/дл, по меньшей мере, 11,6 г/дл, по меньшей мере, 11,7 г/дл, по меньшей мере, 11,8 г/дл, по меньшей мере, 11,9 г/дл, по меньшей мере, 12,0 г/дл, по меньшей мере, 12,1 г/дл, по меньшей мере,

12,2 г/дл, по меньшей мере, 12,3 г/дл, по меньшей мере, 12,4 г/дл, по меньшей мере, 12,5 г/дл, по меньшей мере, 12,6 г/дл, по меньшей мере, 12,7 г/дл, по меньшей мере, 12,8 г/дл, по меньшей мере, 12,9 г/дл, по меньшей мере, 13,0 г/дл, по меньшей мере, 13,1 г/дл, по меньшей мере, 13,2 г/дл, по меньшей мере, 13,3 г/дл, по меньшей мере, 13,4 г/дл, по меньшей мере, 13,5 г/дл, по меньшей мере, 13,6 г/дл, по меньшей мере, 13,7 г/дл, по меньшей мере, 13,8 г/дл, по меньшей мере, 13,9 г/дл, по меньшей мере, 14,0 г/дл, по меньшей мере, 14,1 г/дл, по меньшей мере, 14,2 г/дл, по меньшей мере, 14,3 г/дл, по меньшей мере, 14,4 г/дл, по меньшей мере, 14,5 г/дл, по меньшей мере, 14,6 г/дл, по меньшей мере, 14,7 г/дл, по меньшей мере, 14,8 г/дл, по меньшей мере, 14,9 г/дл, по меньшей мере, 15,0 г/дл, по меньшей мере, 15,1 г/дл, по меньшей мере, 15,2 г/дл, по меньшей мере, 15,3 г/дл, по меньшей мере, 15,4 г/дл, по меньшей мере, 15,5 г/дл, по меньшей мере, 15,6 г/дл, по меньшей мере, 15,7 г/дл, по меньшей мере, 15,8 г/дл, по меньшей мере, 15,9 г/дл, по меньшей мере, 16,0 г/дл, по меньшей мере, 16,1 г/дл, по меньшей мере, 16,2 г/дл, по меньшей мере, 16,3 г/дл, по меньшей мере, 16,4 г/дл, по меньшей мере, 16,5 г/дл, по меньшей мере, 16,6 г/дл, по меньшей мере, 16,7 г/дл, по меньшей мере, 16,8 г/дл, по меньшей мере, 16,9 г/дл, по меньшей мере, 17,0 г/дл, по меньшей мере, 17,1 г/дл, по меньшей мере, 17,2 г/дл, по меньшей мере, 17,3 г/дл, по меньшей мере, 17,4 г/дл, по меньшей мере, 17,5 г/дл, по меньшей мере, 17,6 г/дл, по меньшей мере, 17,7 г/дл, по меньшей мере, 17,8 г/дл, по меньшей мере, 17,9 г/дл или, по меньшей мере, 18,0 г/дл.

[0310] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта в течение примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч, примерно 12 ч, примерно 13 ч, примерно 14 ч, примерно 15 ч, примерно 16 ч, примерно 17 ч, примерно 18 ч, примерно 19 ч, примерно 20 ч, примерно 21 ч, примерно 22 ч, примерно 23 ч, примерно 24 ч, примерно 1 суток, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 8 суток, примерно 9 суток, примерно 10 суток, примерно 11 суток, примерно 12 суток, примерно 13 суток, примерно 14 суток, примерно 2 недель, примерно 3 недель, примерно 4 недель, примерно 5 недель, примерно 6 недель,

примерно 7 недель, примерно 8 недель, примерно 9 недель, примерно 10 недель, примерно 11 недель или примерно 12 недель введения.

[0311] В конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, например, в крови, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела, где уровень гемоглобина у субъекта, например, в крови, повышается, по меньшей мере, на 1,6 г/дл в течение семи суток после введения. В еще одном аспекте уровень гемоглобина у субъекта повышается до 3,9 г/дл в течение шести недель после введения.

[0312] Настоящее изобретение обеспечивает способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг.

[0313] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45 до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 до примерно 145 мг/кг, примерно от 85 до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125

мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0314] В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0315] Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве, по меньшей мере, 4 г, по меньшей мере, 4,5 г, по меньшей мере, 5 г, по меньшей мере, 5,5 г, по меньшей мере, 6 г, по меньшей мере, 6,5 г, по меньшей мере, 7 г, по меньшей мере, 7,5 г, по меньшей мере, 8 г, по меньшей мере, 8,5 г, по меньшей мере, 9 г, по меньшей мере, 9,5 г или, по меньшей мере, 10 г.

[0316] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до

примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, или примерно от 7,5 г до примерно 8 г.

[0317] Настоящее изобретение обеспечивает способ снижения процента C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело снижает процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 35%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 45%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 55%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 65%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, по меньшей мере, на 95% или 100% по сравнению с процентным содержанием C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта до введения антитела.

[0318] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело снижает процент C3d-положительных эритроцитов в крови субъекта в течение примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч, примерно 12 ч, примерно 13 ч, примерно 14 ч, примерно 15 ч, примерно 16 ч, примерно 17 ч, примерно 18 ч, примерно 19 ч, примерно 20 ч, примерно 21 ч, примерно 22 ч, примерно 23 ч, примерно 24 ч, примерно 1 суток, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 8 суток, примерно 9 суток, примерно 10 суток, примерно 11 суток, примерно 12 суток, примерно 13 суток, примерно 14 суток, примерно 2 недель, примерно 3 недель, примерно 4 недель, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель, примерно 8 недель, примерно 9 недель, примерно 10 недель, примерно 11 недель или примерно 12 недель введения.

[0319] Настоящее изобретение обеспечивает способ снижения процента C3d-положительных эритроцитов при введении субъекту, нуждающемуся в этом, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере,

примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг.

[0320] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно от 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно от 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 мг/кг до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 145 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0321] В некоторых аспектах эффективная доза составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0322] Настоящее изобретение также обеспечивает способ снижения процента C3d-положительных эритроцитов в крови

субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в количестве, по меньшей мере, примерно 4 г, по меньшей мере, примерно 4,5 г, по меньшей мере, примерно 5 г, по меньшей мере, примерно 5,5 г, по меньшей мере, примерно 6 г, по меньшей мере, примерно 6,5 г, по меньшей мере, примерно 7 г, по меньшей мере, примерно 7,5 г, по меньшей мере, примерно 8 г, по меньшей мере, примерно 8,5 г, по меньшей мере, примерно 9 г, по меньшей мере, примерно 9,5 г или, по меньшей мере, примерно 10 г.

[0323] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, или примерно от 7,5 г до примерно 8 г.

[0324] Настоящее изобретение обеспечивает способ снижения уровня билирубина у субъекта, нуждающегося в этом, например, в крови, включающий введение субъекту эффективной дозы анти-C1s-антитела. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело снижает уровень билирубина у субъекта ниже 2,5 мг/дл, 2,4 мг/дл, 2,3 мг/дл, 2,2 мг/дл, 2,1 мг/дл, 2,0 мг/дл, 1,9 мг/дл, 1,8 мг/дл, 1,7 мг/дл, 1,6 мг/дл, 1,5 мг/дл, 1,4 мг/дл, 1,3 мг/дл, 1,2 мг/дл, 1,1 мг/дл, 1,0 мг/дл, 0,9 мг/дл, 0,8 мг/дл, 0,7 мг/дл, 0,6 мг/дл, 0,5 мг/дл, 0,4 мг/дл, 0,3 мг/дл, 0,2 мг/дл или 0,1 мг/дл.

[0325] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело снижает уровень билирубина у субъекта, например в крови, в течение примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно

6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч, примерно 12 ч, примерно 13 ч, примерно 14 ч, примерно 15 ч, примерно 16 ч, примерно 17 ч, примерно 18 ч, примерно 19 ч, примерно 20 ч, примерно 21 ч, примерно 22 ч, примерно 23 ч, примерно 24 ч, примерно 1 суток, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 8 суток, примерно 9 суток, примерно 10 суток, примерно 11 суток, примерно 12 суток, примерно 13 суток, примерно 14 суток, примерно 2 недель, примерно 3 недель, примерно 4 недель, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель, примерно 8 недель, примерно 9 недель, примерно 10 недель, примерно 11 недель или примерно 12 недель введения.

[0326] Настоящее изобретение относится к способу снижения уровня билирубина у субъекта, нуждающегося в этом, например, в крови, где способ включает введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг.

[0327] В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 мг/кг до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до

примерно 145 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0328] В некоторых аспектах эффективная доза для способов по настоящему изобретению составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0329] Настоящее изобретение также обеспечивает способ снижения уровня билирубина у субъекта, нуждающегося в этом, например, в крови, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве, по меньшей мере, примерно 4 г, по меньшей мере, примерно 4,5 г, по меньшей мере, примерно 5 г, по меньшей мере, примерно 5,5 г, по меньшей мере, примерно 6 г, по меньшей мере, примерно 6,5 г, по меньшей мере, примерно 7 г, по меньшей мере, примерно 7,5 г, по меньшей мере, примерно 8 г, по меньшей мере, примерно 8,5 г, по меньшей мере, примерно 9 г, по меньшей мере, примерно 9,5 г или, по меньшей мере, примерно 10 г.

[0330] В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до

примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, или примерно от 7,5 г до примерно 8 г.

[0331] Настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно 5,5 г. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение эффективного количества примерно 5,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; b) введение эффективного количества примерно 5,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и с) введение эффективного количества примерно 5,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях эффективное количество примерно 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективное количество примерно 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях эффективное количество примерно 5,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

[0332] Настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно 6,5 г. В некоторых случаях эффективную дозу примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение эффективного количества примерно 6,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; b) введение эффективного количества примерно 6,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и с)

введение эффективного количества примерно 6,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях эффективное количество примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективное количество примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях эффективное количество примерно 6,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

[0333] Настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, где способ включает введение анти-C1s-антитела субъекту, где анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно 7,5 г. В некоторых случаях эффективное количество примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели. В некоторых случаях способ включает: а) введение эффективного количества примерно 7,5 г анти-C1s-антитела на сутки 1; b) введение эффективного количества примерно 7,5 г анти-C1s-антитела на сутки 8; и c) введение эффективного количества примерно 7,5 г анти-C1s-антитела раз в две недели после введения на сутки 8. В некоторых случаях эффективное количество примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени примерно от 4 недель до 1 года, например, примерно от 4 недель до примерно 8 недель, примерно от 2 месяцев до 6 месяцев или примерно от 6 месяцев до 1 года. В некоторых случаях эффективное количество примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени более 1 года. Например, в некоторых случаях эффективное количество примерно 7,5 г анти-C1s-антитела вводят субъекту раз в две недели в течение периода времени от 1 года до 50 лет, например, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 10 лет до 20 лет, от 20 лет до 30 лет, от 30 лет до 40 лет или от 40 лет до 50 лет.

Путь введения

[0334] Анти-C1s-антитело вводят субъекту, используя любой

доступный способ и путь, подходящий для доставки лекарственного средства, включая способы *in vivo* и *ex vivo*, а также системные и местные пути введения.

[0335] Обычные и фармацевтически приемлемые пути введения включают интраназальный, внутримышечный, интратрахеальный, интратекальный, внутричерепной, подкожный, внутрикожный, местный, внутривенный, внутрибрюшинный, внутриартериальный (например, через сонную артерию), доставку в спинной мозг и головной мозг, ректальный, интраназальный, пероральный и другие энтеральные и парентеральные пути введения. Пути введения можно комбинировать, если желательно, или корректировать в зависимости от антитела и/или получения желаемого эффекта. Композицию анти-Cls-антитела можно вводить в однократной дозе или многократных дозах. В некоторых случаях анти-Cls-антитело вводят перорально. В некоторых случаях анти-Cls-антитело вводят подкожно. В некоторых случаях анти-Cls-антитело вводят внутримышечно. В некоторых случаях анти-Cls-антитело вводят внутривенно.

[0336] Анти-Cls-антитело можно вводить хозяину, используя любые доступные общепринятые способы и пути, подходящие для доставки обычных лекарственных средств, включая системные или местные пути. В общем, пути введения, предполагаемые в описании, включают, не ограничиваясь этим, энтеральный, парентеральный или ингаляционный пути.

[0337] Парентеральные пути введения, отличные от ингаляционного введения, включают, не ограничиваясь этим, местный, трансдермальный, подкожный, внутримышечный, интраорбитальный, внутрисуставной, интраспинальный, интрастернальный, интратекальный и внутривенный, т. е. любой путь введения, иной, чем через пищеварительный канал. Парентеральное введение можно проводить для осуществления системной или местной доставки антитела в организм субъекта. В тех случаях, когда желательна системная доставка, то введение обычно включает инвазивное или местное введение или введение через слизистые с системным всасыванием фармацевтических препаратов.

[0338] Под термином «лечение» подразумевается, по меньшей мере, ослабление симптомов, связанных с патологическим состоянием, поражающим хозяина, где ослабление используется в широком смысле для обозначения, по меньшей мере, уменьшения величины параметра, например, симптома, ассоциированного с

патологическим состоянием, которое подвергается лечению, таким как опосредованное комплементом заболевание или расстройство. Таким образом, лечение также включает ситуации, когда патологическое состояние или, по меньшей мере, ассоциированные с ним симптомы, полностью подавляются, например, предотвращаются или останавливаются, например, прекращаются, так что в результате хозяин больше не страдает патологическим состоянием или, по меньшей мере, симптомами, которые характерны для патологического состояния.

[0339] В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят путем инъекции и/или доставки, например, в участок в артерии головного мозга или непосредственно в ткань мозга. Анти-C1s-антитело также можно вводить непосредственно в место-мишень, например, путем биолистической доставки в место-мишень.

[0340] Различные хозяева (где термин «хозяин» используется здесь взаимозаменяемо с терминами «субъект», «индивидуум» и «пациент») поддаются лечению в соответствии со способами по настоящему изобретению. Обычно такими хозяевами являются «млекопитающие» или «представители класса млекопитающие», где эти термины широко используются для описания организмов, относящихся к классу млекопитающие, включая отряды хищные (например, кошки), травоядные (например, крупный рогатый скот, лошади и овцы), всеядные (например, собаки, козы и свиньи), грызуны (например, мыши, морские свинки и крысы) и приматы (например, люди, шимпанзе и обезьяны). В некоторых вариантах осуществления хозяином является субъект, у которого имеется система комплемента, такой как млекопитающее, рыба или беспозвоночное животное. В некоторых случаях хозяин представляет собой млекопитающее, имеющее систему комплемента, рыбу или беспозвоночное домашнее животное, сельскохозяйственное животное, рабочее животное, зоопарковое животное или лабораторное животное. В некоторых случаях субъект является человеком.

Опосредованные комплементом заболевания и расстройства

[0341] В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство характеризуется наличием в клетке, ткани или жидкости повышенного (более высокого, чем нормальное) количества C1s или повышенного уровня активности комплемента C1s. Например, в некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство характеризуется наличием в ткани головного мозга и/или спинномозговой жидкости повышенного

количества и/или повышенной активности C1s. «Более высокое, чем нормальное» количество C1s в клетке, ткани или жидкости указывает на то, что количество C1s в клетке, ткани или жидкости выше нормального контрольного уровня, например, выше нормального контрольного уровня для субъекта или популяции субъектов одной возрастной группы. «Более высокий, чем нормальный» уровень C1s в клетке, ткани или жидкости указывает на то, что протеолитическое расщепление, катализируемое C1s в клетке, ткани или жидкости, выше нормального, контрольного уровня, например, выше нормального контрольного уровня для субъекта или популяции субъектов одной возрастной группы. В некоторых случаях у субъекта, имеющего опосредованное комплементом заболевание или расстройство, проявляется один или более дополнительных симптомов такого заболевания или расстройства.

[0342] В еще одних случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство характеризуется наличием в клетке, ткани или жидкости количества C1s ниже, чем нормальное количество или более низкого уровня активности компонента C1s. Например, в некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство характеризуется наличием в ткани головного мозга и/или спинномозговой жидкости пониженного количества и/или пониженной активности C1s. «Более низкое, чем нормальное» количество C1s в клетке, ткани или жидкости указывает на то, что количество C1s в клетке, ткани или жидкости ниже нормального контрольного уровня, например, ниже нормального контрольного уровня для субъекта или популяции субъектов одной возрастной группы. «Более низкий, чем нормальный» уровень активности C1s в клетке, ткани или жидкости указывает на то, что протеолитическое расщепление, катализируемое C1s в клетке, ткани или жидкости, ниже нормального, контрольного уровня, например, ниже нормального, контрольного уровня для субъекта или популяции субъектов одной возрастной группы. В некоторых случаях у субъекта, имеющего опосредованное комплементом заболевание или расстройство, проявляется один или более дополнительных симптомов такого заболевания или расстройства.

[0343] Опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет заболевание или расстройство, при котором количество или активность компонента C1s такова, что приводит к развитию заболевания или расстройства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления опосредованное комплементом

заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, рака, гематологического заболевания, инфекционного заболевания, воспалительного заболевания, ишемически-реперфузионного повреждения, нейродегенеративного заболевания, нейродегенеративного расстройства, заболевания глаз, болезни почек, отторжения трансплантата, сосудистого заболевания и васкулита. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет рак. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство является инфекционным заболеванием. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет гематологическое заболевание. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет ишемически-реперфузионное повреждение. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет заболевание глаз. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет болезнь почек. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство является отторжением трансплантата. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет антителоопосредованное отторжение трансплантата. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет сосудистое заболевание. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет расстройство васкулит. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет нейродегенеративное заболевание или расстройство. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет нейродегенеративное заболевание. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет нейродегенеративное расстройство. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет собой тауопатию.

[0344] Примеры опосредованного комплементом заболевания или расстройства включают, не ограничиваясь этим, возрастную

макулярную дегенерацию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, анафилаксию, аргирофильную зернистую деменцию, артрит (например, ревматоидный артрит), астму, атеросклероз, атипичный гемолитико-уремический синдром, аутоиммунные заболевания, синдром Барракера-Симонса, болезнь Бехчета, амилоидную ангиопатию британского типа, буллезный пемфигоид, болезнь Бюргера, C1q-нефропатию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, рак, катастрофический антифосфолипидный синдром, церебральную амилоидную ангиопатию, болезнь холодовых агглютининов (включая первичную болезнь холодовых агглютининов и вторичную болезнь холодовых агглютининов), кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Крона, криоглобулинемический васкулит, деменцию боксеров, деменцию с тельцами Леви (DLB), диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, дискоидную красную волчанку, синдром Дауна, фокальный сегментарный гломерулосклероз, формальное расстройство мышления, лобно-височную деменцию (FTD), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, синдром Гийена-Барре, синдром Галлервордена-Шпатца, гемолитико-уремический синдром, наследственный ангионевротический отек, синдром идиопатической пневмонии, болезни иммунных комплексов, миозит с тельцами включения, инфекционные заболевания (например, заболевания, вызванные бактериями (например, *Neisseria meningitidis* или *Streptococcus*), вирусами (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)) или другими инфекционными агентами), воспалительное заболевание, ишемически-реперфузионное повреждение, легкое когнитивное расстройство, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), дефицит кофактора молибдена (MoCD) типа A, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) I, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) II (болезнь плотного осадка), мембранозный нефрит, мультиинфарктную деменцию, волчанку (например, системную красную волчанку (SLE)), гломерулонефрит, болезнь Кавасаки, пемфигоид слизистых оболочек, рубцовый пемфигоид, мультифокальную моторную нейропатию, рассеянный склероз, множественную системную атрофию, миастению гравис, инфаркт миокарда, миотоническую дистрофию, нейромиелит зрительного нерва, болезнь Ниманна-Пика типа C, негуаманскую болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками,

болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с деменцией, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, пемфигус обыкновенный, болезнь Пика, постэнцефалический паркинсонизм, полимиозит, церебральную амилоидную ангиопатию с отложением прионного белка, прогрессирующий субкортикальный глиоз, прогрессирующий супрануклеарный паралич, псориаз, сепсис, энтерогеморрагические *Escherichia coli*, выделяющие шига-токсин (STEC)-HUS, атрофию мышц спины, инсульт, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков, отторжение трансплантата, васкулит (например, ANCA-ассоциированный васкулит), гранулематоз Вегнера, серповидно-клеточную болезнь, криоглобулинемию, смешанную криоглобулинемию, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, смешанную криоглобулинемию II типа, смешанную криоглобулинемию III типа, нефрит, лекарственную тромбоцитопению, волчаночный нефрит, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, отсроченную гемолитическую реакцию после трансфузии, синдром геморрагической крапивницы или уртикарного васкулита, псевдофакическую буллезную кератопатию и рефрактерность к тромбоцитам.

[0345] В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает лечение первичной SAgD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективной дозы анти-C1s-антитела, например BIVV009, примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г, примерно 6,5 г для субъектов с массой тела ниже 75 кг и 7,5 г для субъектов с массой тела выше 75 кг. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению не имеют ограничений в применении, связанном с тяжестью анемии, трансфузией в истории болезни или предшествующим опытом лечения. В некоторых вариантах осуществления отсутствует необходимость в требованиях REMS до дозирования; вакцинировании пациентов в соответствии с местными правилами до начала лечения, чтобы снизить риск серьезной инфекции. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч на сутки 0, сутки 7 и каждые 14 суток $\pm$ 2 суток после этого, начиная с суток 21. Внутривенная инфузия может иметь место в условиях клиники или домашних условиях. В результате лечения анти-C1s-антитело может ослабить анемию и связанные с ней клинические симптомы, устранить необходимость в трансфузии, предотвратить гемолиз, быстрое начало действия, ослабить утомляемость и улучшить качество жизни и/или любую их комбинацию. В еще одних вариантах осуществления

лечение не показывает связанных с лекарственным средством серьезных или тяжелых неблагоприятных событий; не требуется прекращения лечения за счет неблагоприятных событий, нет серьезных инфекций; требования REMS отсутствуют, наиболее часто сообщаемые неблагоприятные события были аналогичны таковым для плацебо или любой их комбинации. В еще одних вариантах осуществления в результате лечения анти-C1s-антитело предотвращает хронический гемолиз, что приводит к ослаблению анемии, устранению необходимости в трансфузии, улучшению качества жизни и, в конечном итоге, снижению риска угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений, заболеваемости и смертности и снижению необходимости в медицинской помощи.

[0346] В некоторых случаях опосредованным комплементом заболеванием или расстройством является буллезный пемфигоид. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет антителоопосредованное отторжение трансплантата органов. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет болезнь холодовых агглютининов. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютинами. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет антителоопосредованное отторжение трансплантата. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет иммунную тромбоцитопеническую пурпуру. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет нейромиелит зрительного нерва.

[0347] В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет мультифокальную моторную нейропатию (MMN). В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет миастению гравис. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет волчаночный нефрит. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет пемфигоид слизистых оболочек. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство

представляет рубцовый пемфигоид. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет глазной пемфигоид. В некоторых случаях опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет васкулит, ассоциированный с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA).

[0348] В еще одних вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет периферическую нейропатию, опосредованную аутоантителами, включая, не ограничиваясь этим, синдром Гийена-Барре, миастению гравис, острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (AIDP), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию (AMSAN), плечо-шевно-плечевой вариант, синдром Миллера Фишера или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет синдром Гийена-Барре, который проявляется в виде быстро возникающей мышечной слабости, начинающейся в ступнях и кистях рук, которая распространяется на руки и верхнюю часть тела. Во время острой фазы он может привести к летальному исходу, так как может возникнуть дыхательная недостаточность и другие нарушения вегетативной функции (например, частоты сердечных сокращений). Примерно 7,5% всех случаев заканчиваются летальным исходом. Частота: 1-2/100000.

[0349] В еще одних вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет миастению гравис, которая проявляется в слабости, утомляемости, которые прогрессивно ухудшаются во время периодов физической активности, как правило, начинается со слабости глазных мышц; болезнь переходит в более тяжелую форму, характеризующуюся слабостью конечностей и затруднением в выполнении основных жизненных функций (жевании, глотании, дыхании). При миастеническом кризе возникает дыхательный паралич, требующий искусственной вентиляции легких для поддержания жизни.

[0350] В еще одних вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство представляет мультифокальную моторную нейропатию (MMN), которая представляет собой воспалительное аутоиммунное заболевание периферической нервной системы. MMN представляет чисто моторную нейропатию,

средний возраст пациентов с началом заболевания составляет 40 лет. ММН характеризуется: медленно прогрессирующей асимметричной слабостью дистальных отделов конечностей; блоком проводимости (СВ), часто поражающим локтевой, срединный, лучевой или большеберцовый нервы; и/или атрофическими мышцами. Другие клинические признаки включают мышечные спазмы, фасцикуляцию и увеличение слабости в холодных условиях. GM1-специфические IgM-антитела присутствуют в сыворотке примерно у половины всех пациентов, титры которых коррелируют с их комплемент-активирующей способностью *in vitro* и тяжестью заболевания. При ММН эффективен внутривенный иммуноглобулин (IVIg). Тем не менее, пациенты продолжают испытывать медленно прогрессирующую дегенерацию аксонов и мышечную слабость, которые невозможно полностью предотвратить с помощью хронической терапии IVIg.

[0351] В еще одних вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство, пригодное для лечения, представляет нейромиеелит зрительного нерва (NMO). Причиной NMO являются IgG аутоантитела к аквапорино-4 (NMO-IgG), которые активируют комплемент и приводят к гибели астроцитов, что, в свою очередь, приводит к гибели олигодендроцитов, которые миелинизируют зрительный нерв и спинной мозг. После приступов имеет место потеря зрения и паралич.

[0352] В еще одних вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство, пригодное для лечения, представляет системную красную волчанку (SLE). Системная красная волчанка (SLE) представляет аутоиммунное заболевание, которым страдают 0,04% населения развитых стран. Полагается, что SLE возникает в результате нарушения в системе удаления шлаков из организма, в которой комплемент играет ключевую роль. У людей врожденный дефицит белков комплемента в комплексе C1, а также C2 и C4, связан с повышенным риском развития SLE. Однако у значительного числа пациентов с SLE развивается гипокомплементемия с истощением C1q и других компонентов классического пути: например, отложение комплемента на эритроцитах и/или отложение C1q в пораженных тканях.

[0353] В еще одном варианте осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство, пригодное для лечения, представляет волчаночный нефрит (LN). LN является почечным проявлением SLE, которое встречается у 25-50% пациентов и является основной причиной заболеваемости и смертности.

Антитела к C1q тесно связаны с поражением почек и являются высокопрогнозирующим признаком заболевания и присутствуют во время приступов заболевания. Активный LN редко наблюдается в отсутствии Ab к C1q. Результаты многочисленных исследований показали наличие отрицательной корреляции с титрами Ab к C1q и сывороточным C1q, а также наличие положительной корреляции с отложением C1q в клубочках у пациентов с LN.

[0354] В некоторых вариантах осуществления опосредованное комплементом заболевание или расстройство, пригодное для лечения, представляет мембранопролиферативный гломерулонефрит (тип I) (смешанную криоглобулинемию). Смешанная криоглобулинемия представляет системный васкулит, опосредованный иммунными комплексами (IC). Заболевание чаще всего проявляется на фоне хронических инфекций (HCV – 80% случаев MC). Клинически криоглобулинемия проявляется такими симптомами, как слабость и артралгия и различные поражения кожи и внутренних органов. У некоторых пациентов стероиды успешно подавляют воспаление, но часто необходим дополнительный плазмаферез для удаления циркулирующих криоглобулинов и иммуносупрессивная терапия для подавления образования новых криоглобулинов.

[0355] В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, имеющему буллезный пемфигоид. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту, у которого имеет место антителоопосредованное отторжение трансплантата органа. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, страдающему болезнью холодовых агглютининов. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту с аутоиммунной гемолитической анемией с неполными тепловыми агглютинами. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту, страдающему иммунной тромбоцитопенической пурпурой. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной

дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту, страдающему нейромиелиитом зрительного нерва.

[0356] В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту, имеющему мультифокальную моторную нейропатию (MMN). В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, страдающему миастенией гравис. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, имеющему хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, страдающему волчаночным нефритом. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, имеющему пемфигоид слизистых оболочек. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, имеющему рубцовый пемфигоид. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например BIVV009, субъекту, имеющему глазной пемфигоид. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению включает введение эффективной дозы примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г анти-C1s-антитела, например, BIVV009, субъекту, имеющему васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA).

[0357] В некоторых вариантах осуществления введение анти-C1s-антитела по настоящему изобретению приводит к исходу, выбранному из группы, состоящей из: (a) снижения активации комплемента; (b) улучшения когнитивной функции; (c) снижения потери нейронов; (d) снижения уровня фосфо-тау в нейронах; (e) снижения активации глиальных клеток; (e) уменьшения лимфоцитарной инфильтрации; (f) уменьшения макрофагальной инфильтрации; (h) уменьшения отложения антител; (i) уменьшения

потери глиальных клеток; (j) уменьшения потери олигодендроцитов; (k) уменьшения инфильтрации дендритных клеток; (l) уменьшения нейтрофильной инфильтрации; (m) снижения лизиса эритроцитов; (n) снижения фагоцитоза эритроцитов; (o) снижения фагоцитоза тромбоцитов; (p) снижения лизиса тромбоцитов; (q) повышения выживаемости трансплантата; (r) снижения фагоцитоза, опосредованного макрофагами; (s) улучшения зрения; (t) улучшения моторного контроля; (u) снижения образования тромбов; (x) снижения антителоопосредованной активации комплемента; (y) снижения опосредованной аутоантителами активации комплемента; (z) ослабления анемии; (aa) уменьшения демиелинизации; (ab) снижения эозинофилии; (ac) уменьшения отложения C3 на эритроцитах (например, уменьшения отложения C3b, iC3b и т. д. на эритроцитах); и (ad) уменьшения отложения C3 на тромбоцитах (например, уменьшения отложения C3b, iC3b и т. д. на тромбоцитах); и (ae) снижения выработки анафилатоксического токсина; (af) снижения образования пузырей, опосредованного аутоантителами; (ag) уменьшения зуда, вызванного аутоантителами; (ah) снижения эритематоза, вызванного аутоантителами; (ai) снижения эрозии кожи, опосредованной аутоантителами; (aj) снижения разрушения эритроцитов за счет реакций при трансфузиях; (ak) снижения лизиса эритроцитов за счет аллоантител; (al) снижения гемолиза за счет реакций при трансфузиях; (am) снижения опосредованного аллоантителами лизиса тромбоцитов; (an) снижения лизиса тромбоцитов за счет реакций при трансфузиях; (ao) снижения активации тучных клеток; (ар) снижения высвобождения гистамина из тучных клеток; (aq) снижения проницаемости сосудов; (ar) уменьшения отека; (as) уменьшения отложения комплемента на эндотелии трансплантата; (при) снижения генерации анафилатоксина в эндотелии трансплантата; (au) уменьшения разделения дермально-эпидермального соединения; (av) снижения образования анафилатоксинов в дермально-эпидермальном соединении; (aw) снижения опосредованной аллоантителами активации комплемента в эндотелии трансплантата; (aw) снижения антителоопосредованной потери нервно-мышечного соединения; (ay) снижения активации комплемента в нервно-мышечном соединении; (az) снижения генерации анафилатоксина в нервно-мышечном соединении; (ba) уменьшения отложения комплемента в нервно-мышечном соединении; (bb) ослабления паралича; (bc) уменьшения онемения; (bd) усиления контроля функции мочевого пузыря; (be) усиления

контроля функции кишечника; (bf) снижения смертности, связанной с аутоантителами; (bg) снижения заболеваемости, связанной с аутоантителами; и (bh) уменьшения блока проводимости.

[0358] В некоторых случаях анти-C1s-антитело при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения и поддержания концентрации анти-C1s-антитела в сыворотке крови, по меньшей мере, 100 мкг/мл. В некоторых случаях анти-C1s-антитело при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения и поддержания концентрации в сыворотке крови анти-C1s-антитела, по меньшей мере, 100 мкг/мл. В некоторых случаях анти-C1s-антитело при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения и поддержания концентрации в сыворотке крови анти-C1s-антитела, по меньшей мере, 100 мкг/мл.

[0359] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является достаточным для ингибирования классического пути комплемента (CP) по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80% или, по меньшей мере, на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования CP на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования классического пути комплемента (CP), по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В

некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования СР на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования классического пути комплемента (СР), по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80% или, по меньшей мере, на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования СР на 90%.

[0360] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения снижения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) активации комплемента; (b) падения когнитивной функции; (c) потери нейронов; (d) уровней фосфо-тау в нейронах; (e) активации глиальных клеток; (f) лимфоцитарной инфильтрации; (g) макрофагальной инфильтрации; (h) отложения антител, (i) потери глиальных клеток; (j) потери олигодендроцитов; (k) инфильтрации дендритных клеток; (l) нейтрофильной инфильтрации; (m) лизиса эритроцитов; (n) фагоцитоза эритроцитов; (o) фагоцитоза тромбоцитов; (p) лизиса тромбоцитов; (q) отторжения трансплантата; (r) опосредованного макрофагами фагоцитоза; (s) потери зрения; (t) антителоопосредованной активации комплемента; (u) опосредованной аутоантителами активации комплемента; (v)

демиелинизации; (w) эозинофилии; (x) образования пузырей; (y) зуда; (z) кожной сыпи; (ab) эрозий кожи; (ac) петехий; (ad) времени кровотечения; (ae) блока проводимости; по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0361] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения снижения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) активации комплемента; (b) падения когнитивной функции; (c) потери нейронов; (d) уровней фосфо-тау в нейронах; (e) активации глиальных клеток; (f) лимфоцитарной инфильтрации; (g) макрофагальной инфильтрации; (h) отложения антител, (i) потери глиальных клеток; (j) потери олигодендроцитов; (k) инфильтрации дендритных клеток; (l) нейтрофильной инфильтрации; (m) лизиса эритроцитов; (n) фагоцитоза эритроцитов; (o) фагоцитоза тромбоцитов; (p) лизиса тромбоцитов; (q) отторжения трансплантата; (r) опосредованного макрофагами фагоцитоза; (s) потери зрения; (t) антителоопосредованной активации комплемента; (u) опосредованной аутоантителами активации комплемента; (v) демиелинизации; (w) эозинофилии; (x) образования пузырей; (y) зуда; (z) кожной сыпи; (ab) эрозий кожи; (ac) петехий; (ad) времени кровотечения; (ae) блока проводимости; по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0362] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения снижения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по

меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) активации комплемента; (b) падения когнитивной функции; (c) потери нейронов; (d) уровней фосфо-тау в нейронах; (e) активации глиальных клеток; (f) лимфоцитарной инфильтрации; (g) макрофагальной инфильтрации; (h) отложения антител, (i) потери глиальных клеток; (j) потери олигодендроцитов; (k) инфильтрации дендритных клеток; (l) нейтрофильной инфильтрации; (m) лизиса эритроцитов; (n) фагоцитоза эритроцитов; (o) фагоцитоза тромбоцитов; (p) лизиса тромбоцитов; (q) отторжения трансплантата; (r) опосредованного макрофагами фагоцитоза; (s) потери зрения; (t) антителоопосредованной активации комплемента; (u) опосредованной аутоантителами активации комплемента; (v) демиелинизации; (w) эозинофилии; (x) образования пузырей; (y) зуда; (z) кожной сыпи; (ab) эрозий кожи; (ac) петехий; (ad) времени кровотечения; (ae) блока проводимости; по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0363] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения улучшения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) когнитивной функции; b) выживаемости трансплантата; c) зрения; d) моторного контроля; e) тромбообразования (уменьшения образования тромбов); f) свертывания крови (уменьшения свертывания крови); g) функции почек; h) гематокрита (количества эритроцитов); i) зуда; j) образования пузырей; k) кожной сыпи; l) петехий; m) количества тромбоцитов; n) времени кровотечения; o) блока проводимости; и p) воспаления (уменьшения воспаления) по сравнению с уровнем или

степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0364] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для улучшения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) когнитивной функции; b) выживаемости трансплантата; c) зрения; d) моторного контроля; e) тромбообразования (уменьшения образования тромбов); f) свертывания крови (уменьшения свертывания крови); g) функции почек; h) гематокрита (количества эритроцитов); i) зуда; j) образования пузырей; k) кожной сыпи; l) петехий; m) количества тромбоцитов; n) времени кровотечения; o) блока проводимости; и p) воспаления (уменьшения воспаления) по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0365] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения улучшения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) когнитивной функции; b) выживаемости трансплантата; c) зрения; d) моторного контроля; e) тромбообразования (уменьшения образования тромбов); f) свертывания крови (уменьшения свертывания крови); g) функции почек; h) гематокрита (количества эритроцитов); i) зуда; j) образования пузырей; k) кожной сыпи; l) петехий; m) количества тромбоцитов; n) времени кровотечения; o) блока проводимости; и p) воспаления (уменьшения воспаления) по сравнению с уровнем или

степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0366] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для снижения активации комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90% по сравнению с активацией комплемента у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0367] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для снижения активации комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90% по сравнению с активацией комплемента у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0368] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для снижения активации комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90% по сравнению с активацией комплемента у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0369] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90%, по сравнению с уровнем расщепления C4 у субъекта до лечения анти-C1s антителом.

[0370] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90%, по сравнению с уровнем расщепления C4 у субъекта до лечения анти-C1s антителом.

[0371] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90%, по сравнению с уровнем расщепления C4 у субъекта до лечения анти-C1s антителом.

[0372] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении

в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для достижения и поддержания концентрации в сыворотке крови анти-C1s-антитела, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 25 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 30 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 35 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 40 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 45 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 50 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 55 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 60 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 65 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 70 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 75 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 80 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 85 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 90 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 95 мкг/мл или, по меньшей мере, примерно 100 мкг/мл.

[0373] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, достигает и поддерживает концентрацию в сыворотке анти-C1s-антитела для ингибирования классического пути комплемента (CP), по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80% или, по меньшей мере, на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 5,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования CP на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 6,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования CP на 90%. В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в дозе 7,5 г и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, является эффективным для ингибирования CP на 90%.

[0374] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему

опосредованное комплементом заболевание или расстройство, достигает и поддерживает концентрацию в сыворотке крови анти-C1s-антитела для достижения снижения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) активации комплемента; (b) падения когнитивной функции; (c) потери нейронов; (d) уровней фосфо-тау в нейронах; (e) активации глиальных клеток; (f) лимфоцитарной инфильтрации; (g) макрофагальной инфильтрации; (h) отложения антител, (i) потери глиальных клеток; (j) потери олигодендроцитов; (k) инфильтрации дендритных клеток; (l) нейтрофильной инфильтрации; (m) лизиса эритроцитов; (n) фагоцитоза эритроцитов; (o) фагоцитоза тромбоцитов; (p) лизиса тромбоцитов; (q) отторжения трансплантата; (r) опосредованного макрофагами фагоцитоза; (s) потери зрения; (t) антителоопосредованной активации комплемента; (u) опосредованной аутоантителами активации комплемента; (v) демиелинизации; (w) эозинофилии; (x) образования пузырей; (y) зуда; (z) кожной сыпи; (ab) эрозий кожи; (ac) петехий; (ad) времени кровотечения; (ae) блока проводимости; по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0375] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, достигает и поддерживает концентрацию в сыворотке крови анти-C1s-антитела для достижения улучшения, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно на 30%, по меньшей мере, примерно на 40%, по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем на 90%, одного или нескольких из следующих исходов: (a) когнитивной функции; b) выживаемости трансплантата; c) зрения; d) моторного

контроля; е) тромбообразования (уменьшения образования тромбов); f) свертывания крови (уменьшения свертывания крови); g) функции почек; h) гематокрита (количества эритроцитов); i) зуда; j) образования пузырей; k) кожной сыпи; l) петехий; m) количества тромбоцитов; n) времени кровотечения; o) блока проводимости; и p) воспаления (уменьшения воспаления) по сравнению с уровнем или степенью исхода у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0376] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, достигает и поддерживает концентрацию в сыворотке крови анти-C1s-антитела для снижения активации комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно 30%, по меньшей мере, примерно 40% по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, по сравнению с активацией комплемента у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0377] В некоторых случаях анти-C1s-антитело, при введении в эффективной дозе и при введении в одной или нескольких дозах в виде монотерапии или комбинированной терапии субъекту, имеющему опосредованное комплементом заболевание или расстройство, достигает и поддерживает концентрацию в сыворотке крови анти-C1s-антитела для ингибирования расщепления компонента C4 комплемента у субъекта, по меньшей мере, примерно на 10%, по меньшей мере, примерно на 15%, по меньшей мере, примерно на 20%, по меньшей мере, примерно на 25%, по меньшей мере, примерно 30%, по меньшей мере, примерно 40% по меньшей мере, примерно на 50%, по меньшей мере, примерно на 60%, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 90% или более чем 90%, по сравнению с расщеплением компонента C4 комплемента у субъекта до лечения анти-C1s-антителом.

[0378] В некоторых случаях эффективная доза анти-C1s-антитела составляет, по меньшей мере, примерно 45 мг/кг, по меньшей мере, примерно 50 мг/кг, по меньшей мере, примерно 55 мг/кг, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по

меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг или, по крайней мере, примерно 100 мг/кг.

[0379] В некоторых случаях эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 60 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 95 мг/кг, примерно от 60 мг/кг и до примерно 90 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 85 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 80 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 75 мг/кг, примерно от 60 мг/кг до примерно 70 мг/кг или примерно от 60 мг/кг до примерно 65 мг/кг. В некоторых аспектах эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 45 до примерно 85 мг/кг, примерно от 45 до примерно 80 мг/кг, примерно от 45 до примерно 75 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 70 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 65 мг/кг, примерно от 45 мг/кг до примерно 60 мг/кг или примерно от 45 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых случаях эффективная доза анти-C1s-антитела составляет примерно от 85 мг/кг до примерно 150 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 145 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 140 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 135 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 130 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 125 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 120 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 115 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 110 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 105 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 100 мг/кг, примерно от 85 мг/кг до примерно 95 мг/кг или примерно от 85 мг/кг до примерно 90 мг/кг.

[0380] В некоторых случаях эффективная доза составляет примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг, примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг или примерно 150 мг/кг.

[0381] В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве, по меньшей мере, 4 г, по меньшей мере, 4,5 г, по меньшей мере, 5 г, по меньшей мере, 5,5 г, по меньшей

мере, 6 г, по меньшей мере, 6,5 г, по меньшей мере, 7 г, по меньшей мере, 7,5 г, по меньшей мере, 8 г, по меньшей мере, 8,5 г, по меньшей мере, 9 г, по меньшей мере, 9,5 г и, по меньшей мере, 10 г.

[0382] В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в эффективном количестве примерно от 5,5 г до примерно 10 г, примерно от 5,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 9 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 5,5 г до примерно 7 г, примерно от 5,5 г до примерно 6,5 г, или примерно от 5,5 г до примерно 6 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 4,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 8 г, примерно от 4,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 7 г, примерно от 4,5 г до примерно 6,5 г, примерно от 4,5 г до примерно 6 г, примерно от 4,5 г до примерно 5,5 г, или примерно от 4,5 г до примерно 5 г. В некоторых аспектах анти-C1s-антитело вводят в количестве примерно от 7,5 г до примерно 12 г, примерно от 7,5 г до примерно 11,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 11 г, примерно от 7,5 г до примерно 10,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 10 г, примерно от 7,5 г до примерно 9,5 г, примерно от 7,5 г до примерно 9 г, примерно от 7,5 г до примерно 8,5 г, и до примерно 7,5 г до примерно 8 г.

[0383] Подробно описав настоящее раскрытие, оно будет более понятно со ссылкой на следующие примеры, которые включены здесь только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения раскрытия.

Примеры

Пример 1

Анти-C1s-антитело, которое быстро останавливает гемолиз и корректирует тяжелую анемию у зависимых от трансфузии пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов

[0384] В данном примере представлено гуманизированное анти-C1s-антитело, BIVV009 (также известное как TNT009), которое обеспечивает клинический эффект для пациентов с болезнью холодовых агглютининов. В данном примере описаны клинические доказательства того, что BIVV009 может быстро остановить гемолиз и восстановить нормальные уровни гемоглобина у пациентов с болезнью холодовых агглютининов.

Методы:

[0385] Дизайн исследования: протокол испытания и поправки к нему были утверждены Национальным компетентным органом и Комитетом по этике Венского медицинского университета, и исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT 02502903) и EUDRACT (EUDRA-CT 2014-003881-26). Это первое клиническое испытание на людях с использованием интегрированного дизайна протокола, в котором исследовали однократные и многократные восходящие дозы (MAD) BIVV009 в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах (фаза 1a), а также с использованием дизайна проспективного открытого исследования при четырех различных заболеваниях, которые имеют общую патофизиологию, т.е. антителоопосредованную активацию комплемента (фаза 1b). Данный пример основан на данных по наблюдаемой эффективности BIVV009 в группе пациентов, страдающих болезнью холодовых агглютининов (лечение с января по декабрь 2016 года), и подкрепляется подтверждением этих результатов при повторном воздействии препарата в рамках персональной программы с конкретным пациентом.

[0386] Пациенты: критерии включения включали возраст ≥ 18 лет, проведенную ранее вакцинацию против инкапсулированных бактериальных патогенов (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*) или желание пройти вакцинацию; способность понимать и давать информированное согласие; способность к сотрудничеству и подтвержденный диагноз болезни холодовых агглютининов (титр холодовых агглютининов $> 1:32$) в течение 3 месяцев, предшествующих включению. Критериями исключения были: активная инфекция или ее наличие в анамнезе в течение предшествующего месяца; аутоиммунное заболевание, отличное от болезни холодовых агглютининов; другие известные расстройства, опосредованные комплементом; известное злокачественное новообразование (кроме локально ограниченного, ранее удаленного хирургическим путем базально-клеточного рака кожи, лимфопролиферативных заболеваний, не связанных с исследуемыми опосредованными комплементом заболеваниями, и т. д.); клинически значимое нарушение гепатобилиарной системы; наличие в истории болезни данных о гиперчувствительности к инфузиям; аллергические или анафилактические реакции на другие терапевтические белки; злоупотребление психоактивными веществами; психическое заболевание; женщины детородного возраста, не использующие средства контрацепции; одновременное

лечение другими исследуемыми препаратами или участие в другом клиническом испытании с любым исследуемым препаратом в течение 30 суток до начала лечения, и масса тела > 98 кг.

[0387] Лечение: BIVV009 представляет гуманизированное моноклональное IgG4 анти-Cls-антитело, получившее статус орфанного лекарственного препарата в Европейском Союзе и США. Пациенты проходили скрининговое обследование и могли начинать инфузии препарата минимум через 14 суток после вакцинации против *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. По требованию Австрийского агентства по охране здоровья и пищевой безопасности (AGES) пациентам вводили внутривенно (IV) начальную «тестовую» дозу 10 мг/кг BIVV009 для определения возможных непредвиденных побочных эффектов при первой инфузии. Через один-четыре дня пациенты получали полную дозу 60 мг/кг с последующими тремя дополнительными инфузиями по 60 мг/кг с недельными интервалами. Пациенты находились под постоянным наблюдением врача, и их состояние контролировалось с помощью пульсоксиметрии и регулярных измерений артериального давления во время инфузий продолжительностью 1 ч. Пациенты наблюдались в течение 49–53 суток в соответствии с протоколом.

[0388] Лабораторный анализ: все лабораторные параметры определяли полностью автоматизированным методом в центральной лаборатории Венского медицинского университета. Лаборанты дополнительно проводили под микроскопом дифференциальные анализы клеточных элементов крови. Все образцы были только что отобраны венепункцией в предварительно нагретые до 37°C вакуумные пробирки для забора крови и транспортированы в предварительно нагретом стальном блоке в центральную лабораторию. В некоторых случаях имели место сильная агглютинация и гемолиз крови *ex vivo* после забора крови, что препятствовало точным измерениям параметров оценки вторичного результата. Прямой антиглобулиновый тест (DAT) проводили с помощью гелевых карт LISS/Coombs (Bio-Rad GmbH, Вена, Австрия). Уровни BIVV009 в сыворотке определяли с использованием ELISA с прямым связыванием, в котором планшеты, покрытые Cls, использовали для захвата свободного BIVV009, детектирование проводили с использованием вторичного козьего античеловеческого HRP-конъюгированного антитела и развивали с использованием субстрата для колориметрии 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (TMB). Набор Complement System Classical Pathway WIESLAB® (WL CP), ELISA, который детектирует *ex vivo*

опосредованное классическим путем комплемента депонирование мембраноатакующего комплекса, использовали для оценки фармакодинамической активности BIVV009 в образцах сыворотки (Euro-Diagnostica, Malmö, Швеция). Проточную цитометрию для детектирования C3d на эритроцитах пациента проводили, как описано Shi et al., Blood, 123 (26): 4015–22 (2014). Обобщенные результаты определения лабораторных параметров, измеренных до лечения, и максимальные изменения во время лечения приведены на фиг. 2A–2C.

[0389] Статистический анализ: расчет размера выборки не проводили для данного пилотного испытания у пациентов с CAD, поскольку ранее не было доступных данных для оценки величины эффекта и его вариабельности. Основной переменной при оценке результата, представляющей интерес для пациентов с CAD, является уровень гемоглобина, поскольку он определяет симптомы, нестабильность кровообращения и является основным показанием для трансфузии. Изменения гемоглобина выражены в виде 95% доверительных интервалов. Сильная агглютинация эритроцитов ex vivo иногда приводила к невозможности определения количества ретикулоцитов, активности лактатдегидрогеназы и DAT, несмотря на применение пробирок для забора крови, предварительно нагретых до 37°C. Тем не менее, отсутствующие данные были внесены. Клинический ответ определяли как увеличение гемоглобина на ≥ 2 г/дл. Никакого дедуктивного статистического анализа не планировали, но ANOVA с критерием Фридмана использовали для временной динамики, и тест Уилкоксона для различий между исходными и максимальными индивидуальными эффектами. Другие маркеры, включая DAT, билирубин, количество ретикулоцитов, гаптоглобин, лактатдегидрогеназу, общую активность комплемента (CH50) и C4, являются независимыми параметрами вторичного результата. Данные обобщены в описательной форме с использованием медианы и пределов. В тех случаях, когда значения были ниже предела определения в анализах, то значения предела определения минус 1 обозначали на графиках (например, гаптоглобин=11 вместо < 12 мг/дл; аналогично, 1:2048 обозначал титр холодовых агглютининов $> 1:1024$). Для повышения уровня достоверности причинно-следственных связей и исключения регрессии к среднему значению, изучали рецидивирование эффектов (т. е. рецидив анемии и гемолиза) после выделения лекарственного средства и их восстановление после повторного введения препарата. Данная

концепция была адаптирована из руководящих принципов проведения Клинических испытаний в малых популяциях (CHMP/EWP/83561/2005) и представляет собой серию нерандомизированных испытаний типа n-of-1 с несколькими пересекающимися периодами на лечении и без лечения. Продолжительность периодов без лечения в основном определялась рецидивом гемолиза и тяжелой анемии после прекращения лечения с одновременным избеганием ненужных трансфузий между периодами.

Результаты:

[0390] Исследуемая популяция: характеристики пациентов приведены на фиг. 1. Тринадцать пациентов были подвергнуты скринингу; три женщины были исключены по причине наличия железодефицитной анемии и неактивной болезни холодовых агглютининов, отрицательного титра холодовых агглютининов или уровня Hb > 11 г/дл. Десять пациентов, в том числе 3 из Великобритании и 1 из Канады/Испании (8 европеоидной расы, 1 латиноамериканец, 1 индеец), со средней продолжительностью заболевания 5 лет (диапазон: 1-12 лет) в конечном итоге были включены исследование. Три пациента были включены в исследование, когда они находились на умеренных дозах стероидов (10-25 мг/день), которые были снижены до < 10 мг преднизолона в первый день испытания и могли быть сужены и отменены в течение первых недель после BIVV009.

[0391] Фармакокинетика и фармакодинамика: результаты фрагмента исследования с единичной восходящей дозой, проведенной на здоровых добровольцах, показали, что BIVV009 подвергается нелинейной элиминации в концентрациях ниже примерно 100 мкг/мл; такой характер поведения часто наблюдается для других моноклональных антител, и предполагается, что вовлечены процессы мишень-опосредованной элиминации. Используя показания оценки ex vivo активности классического пути в сыворотке (WL CP ELISA, см. раздел «Методы»), стало возможным оценить взаимосвязь между концентрациями BIVV009 в сыворотке и активностью классического пути в сыворотке. Основываясь на моделировании у субъектов NHV, наблюдали очень высокую зависимость концентрация-эффект для снижения активности классического пути, с достижением максимального эффекта (> 90% ингибирования активности классического пути) в концентрациях BIVV009, равных примерно 20 мкг/мл (фиг. 3A). Фармакокинетика BIVV009 одинакова независимо от статуса заболевания, что подтверждается средними значениями

$C_{\max}$ и AUC после четырех еженедельных доз 60 мг/кг у NHV (2073 мкг/мл и 234612 мкг×ч/мл соответственно) и у пациентов с CAD (1885 мкг/мл и 209996 мкг×ч/мл соответственно). Как можно видеть из среднего профиля концентрация–время BIVV009 у пациентов с CAD (фиг.3В), концентрации BIVV009 остаются существенно выше уровня 20 мкг/мл у пациентов, которые получали четыре еженедельные дозы по 60 мг/кг, и только начинают приближаться к этому фармакодинамическому порогу через 672 ч (28 суток) после введения последней дозы, означая, что данный режим дозирования достаточен для поддержания ингибирования комплемента пролонгированного действия выше порога клинического эффекта.

[0392] Согласно с результатами, полученными в анализе ELISA WL CP, CH50, показатель активности классического пути в сыворотке крови достоверно снижался по сравнению с уровнями до лечения в течение 24 ч после введения BIVV009 ($p=0,0209$). Уровни в плазме крови компонента C4 комплемента, первого субстрата, расщепляемого C1s, постепенно повышались в ходе исследования, приводя к среднему увеличению в 3,8 раза ($p=0,0077$). Анализ с использованием проточной цитометрии показал, что количество C3d-положительных эритроцитов достоверно снижалось с 40% (IQR: 27–49%) до самого низкого уровня 21% (IQR: 14–27%) через 5 недель после введения первой дозы ($p<0,0172$; фиг. 4А). Данные показатели фармакодинамической активности BIVV009 *in vivo* на уровнях C4 и, что более важно, на поверхности эритроцитов согласуются с механизмом его действия и позволяют предположить, что BIVV009 ингибирует классический путь комплемента у пациентов с CAD.

[0393] В настоящем примере дополнительно показано, что BIVV009 повышает уровни гемоглобина и быстро ингибирует гемолиз у пациентов с CAD. Инфузия BIVV009 приводила к среднему повышению уровня гемоглобина до 1,6 г/дл в течение первой недели лечения ($p=0,0069$; $n=10$) и к среднему наиболее высокому ответу 3,9 г/дл (IQR: 1,3–4,5; 95% ДИ : 2,1–4,5; $p=0,0050$; $n=10$) через 6 недель лечения (фиг. 4В). Кроме того, гемоглобин полностью нормализовался у четырех пациентов в течение ограниченной продолжительности испытания (≥ 12 г/дл), и у 5 пациентов наблюдали увеличение этого показателя до > 4 г/дл. Данные по содержанию гемоглобина из истории болезни (до введения BIVV009) для одного пациента показаны на фиг. 6 для демонстрации клинической эффективности BIVV009 у пациента с хронической

анемией в результате CAD. PRBC обозначает, когда была предоставлена поддержка трансфузией. Эти данные по содержанию гемоглобина из истории болезни, которые включают значения гемоглобина за четыре года до включения в исследование, демонстрируют, что уровни гемоглобина у этого пациента никогда не приближались к нижней границе нормы (12 г/дл, пунктирная линия) до тех пор, пока не было предоставлено лечение BIVV009. Данные гематологии на фиг. 7 демонстрируют клиническое преимущество, обеспечиваемое BIVV009 для одного и того же пациента в серии периодов «на лечении» (обозначено заштрихованными горизонтальными столбцами) и «без лечения» (обозначено без столбцов) (заштрихованные столбцы представляют период выделения BIVV009). На фиг.7А показано, что введение BIVV009 приводит к немедленному увеличению числа ретикулоцитов, позволяя предположить, что BIVV009 предотвращает разрушение ретикулоцитов. На фиг.7В показано, что BIVV009 повышал уровень гемоглобина на 3,8 г/дл. На фиг. 7С показано, что BIVV009 увеличивает уровни гаптоглобина в пределах нормальных пределов по сравнению с уровнем до лечения, когда уровень гаптоглобина был ниже предела обнаружения. На фиг.7D показано, что уровни активности LDH, маркера внутрисосудистого гемолиза, снижались при лечении BIVV009. На фиг. 7Е показано, что BIVV009 снижал уровни CH50, который является показателем активности классического пути в сыворотке. Наконец, на фиг.7F показано, что BIVV009 снижал уровни билирубина, свидетельствуя о том, что препарат останавливает внесосудистый гемолиз. Модуляция всех этих маркеров изменялась в обратном направлении после выделения BIVV009 (периоды, обозначенные без столбцов) и вновь проявлялась после повторной обработки (заштрихованные горизонтальные столбцы). В совокупности эти данные демонстрируют, что BIVV009 предотвращает опосредованное холодовыми агглютинами разрушение эритроцитов и ретикулоцитов у пациента с CAD.

[0394] Количество ретикулоцитов увеличивалось в среднем на 41% в течение первых 24 ч ($p=0,0381$, $n=10$), и затем постепенно снижалось до нормальных пределов, как и ожидалось, с повышением уровня гемоглобина. Все пять пациентов, которые были зависимы от трансфузии крови до включения в исследование, оставались без необходимости в трансфузии в течение всего курса лечения BIVV009. На фиг. 6 показаны уровни гемоглобина из истории болезни пациента с CAD, который получал трансфузию

эритроцитарной массы (PRBC) до начала лечения BIVV009. На фиг. 7A–7F показаны паттерны изменения биохимических показателей для ретикулоцитов, гемоглобина, гаптоглобина, лактатдегидрогеназы (LDH), общей активности комплемента (CH50) и уровней билирубина у пациента с CAD при повторном введении BIVV009.

[0395] Гаптоглобин, который был ниже уровня определения (<11 мг/дл) у всех пациентов до лечения, нормализовался у четырех пациентов в течение 1–2 недель, и эти данные подтвердили полное ингибирование гемолиза. Было установлено, что уровни билирубина до введения дозы были повышены у 7 пациентов с CAD, что свидетельствует об увеличении скорости обновления эритроцитов системой мононуклеарных фагоцитов. Введение BIVV009 привело к среднему снижению уровня билирубина на 61% в течение 24 ч после первой инфузии ($p=0,0068$, $n=10$; фиг. 4C), нормализовавшись у 6 пациентов. Аналогичным образом, после выделения BIVV009 уровни билирубина достоверно повышались, что свидетельствует о рецидиве гемолиза. Быстрота снижения и нормализации циркулирующего билирубина при лечении BIVV009 в дополнение к повторному повышению его уровня после выделения препарата обеспечила специфический для заболевания биомаркер для изучения взаимосвязи между BIVV009 и внесосудистым гемолизом. При концентрациях BIVV009, превышающих 20 мкг/мл, порог, выше которого лекарственный препарат полностью ингибирует активность классического пути в сыворотке (фиг.3A), уровни билирубина были в пределах нормальных пределов, за некоторыми исключениями. И наоборот, при концентрациях билирубина ниже 20 мкг/мл билирубин имел тенденцию быть выше нормального диапазона (фиг.5).

[0396] Анализ ответов: у 7 из 10 пациентов с CAD отмечали клинический эффект, проявляющийся в виде повышения уровня гемоглобина >2 г/дл, включая пациентов, не отвечавших или имевших рецидивы после лечения ритуксимабом (C1002), ритуксимабом плюс бендамустином (C1001; C1010) или экулизумабом (C1010). Три пациента недостаточно ответили на лечение BIVV009 (повышение гемоглобина на 0,5–1,3 г/дл). Один пациент (C1011) неоднократно давал положительную реакцию на C3d и на IgG ($> 1+$) в тесте Кумбса, что свидетельствует о том, что он страдал как болезнью холодовых агглютининов, так и аутоиммунной гемолитической анемией с неполными тепловыми агглютинидами (т. е. смешанной аутоиммунной гемолитической анемией). Два других пациента имели активную лимфому с лимфоцитарными инфильтратами

костного мозга на уровне 70% и 15% (C1003 и C1013 соответственно), и еще один пациент с 60% инфильтрацией костного мозга отвечал только частично на исследуемое лечение (C1009). Уровни лактатдегидрогеназы (LDH) также нормализовались у 5 респондеров, тогда как у 2 из 3 нонреспондеров активность LDH увеличилась в 2–3 раза.

[0397] Восстановление ответа после выделения и повторного введения BIVV009: отложение комплемента на эритроцитах, анемия и гемолиз рецидивировали у всех респондеров, когда уровни BIVV009 снижались ниже фармакодинамического порога, составляющего 20 мкг/мл примерно через 3–4 недели после введения последней дозы BIVV009 (фиг. 3В, фиг. 4). Таким образом, респондерам была предоставлена возможность принять участие в персональной программе с конкретным пациентом, чтобы доказать причинную связь посредством серийного лечения в серии испытаний типа n-of-1 у шести пациентов. Пациент с частичным ответом предпочел продолжить участие без лечения (так как пациент ездил туда и обратно из Великобритании), и уровень гемоглобина у него снизился с 8,7 г/дл, в период, когда он находился на лечении BIVV009, до 6–6,5 г/дл во время последующего наблюдения. У остальных шести пациентов повторное воздействие BIVV009 вновь показало немедленное начало проявления эффекта и быстрое и полное ингибирование гемолиза.

[0398] Поскольку фармакокинетический анализ показал, что еженедельные дозы 60 мг/кг приводили к повышению минимальных уровней BIVV009, что дает основание предположить о накоплении препарата (фиг. 2), то исследовали альтернативные дозы и режимы дозирования в персональной программе с конкретным пациентом. Два пациента получали раз в неделю 4 дозы по 45 мг/кг BIVV009, и затем 45 мг/кг раз в две недели. Такой режим дозирования отменяли после 7 инфузий, поскольку лабораторные показатели показали резкий скачок гемолиза. Резкий скачок сопровождался восстановлением активности CH50 в сыворотке крови и неопределяемыми уровнями BIVV009 в крови, подтверждая, что резкий скачок был результатом неадекватных минимальных концентраций препарата. Затем пациентов дополнительно поддерживали двумя нагрузочными дозами 60 мг/кг BIVV009 раз в неделю, и затем 60 мг/кг раз в две недели, что снова приводило к резкому скачку гемолизу у 2 пациентов после 8 инфузий. Повышение дозы до 65 мг/кг или фиксированная доза 5,5 г раз в две недели

предотвращали дальнейшие события резкого скачка гемолиза. Все 5 пациентов, зависящих от трансфузии, достигли нормальных уровней гемоглобина (> 12 г/дл) после лечения BIVV009, по меньшей мере, один раз и оставались без необходимости в трансфузии крови во время лечения. Два пациента прекратили участие в персональной программе для конкретного пациента по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью препарата, и снова стали зависимыми от трансфузии, требуя поддержки трансфузией примерно раз в две недели.

[0399] Безопасность: все инфузии хорошо переносились без необходимости в премедикации и без побочных эффектов, связанных с препаратом. Имело место несколько неблагоприятных событий во время испытания; все они были слабыми или умеренными, и рассматривались в качестве не связанных или маловероятно связанных с исследуемым препаратом. Пациент C1001 дважды испытывал тошноту и рвоту, однажды вместе с диареей. Пациент C1002 жаловался на ночную потливость, и у него появился новый перелом позвоночника в дополнение к уже существующим, отнесенным за счет длительной стероидной терапии. В конечном итоге это привело к плановой госпитализации для лечения боли в костях через несколько недель после окончания его участия в испытании. Пациент C1004 жаловался на зуд, и у него была экзантема, которая была транзиторной, несмотря на продолжающееся воздействие BIVV009.

Заключение:

[0400] Полученные данные показывают, что блокирование C1s моноклональным анти-C1s-антителом BIVV009 быстро корректирует тяжелую, трансфузионно-зависимую анемию у пациентов, страдающих первичной болезнью холодовых агглютининов.

Пример 2

Моноклональное анти-C1s-антитело в позднем антителоопосредованном отторжении аллотрансплантата почки – результаты фазы 1 клинического испытания, впервые проведенного на людях

[0401] В данном примере представлено гуманизированное анти-C1s-антитело, BIVV009 (также известное как TNT009), которое обеспечивает клинический эффект для пациентов с антителоопосредованным отторжением трансплантата почки (ABMR). В данном примере описаны клинические доказательства того, что BIVV009 эффективно блокирует активацию классического пути

комплемента (СР), индуцированную аллоантителами, в аллотрансплантатах почки.

[0402] Дизайн данного одnogруппового исследования фазы 1b был спланирован с целью изучения профиля безопасности/переносимости и ингибирующей активности комплемента ограниченного курса BIVV009 у реципиентов почечного трансплантата, находящихся на поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В примере описывается СР-блокирующая активность BIVV009 и морфологическая и молекулярная оценка систематических биопсий в периоде последующего наблюдения от пациентов с активным ABMR и доказательство активации СР (окрашивание C4d in vivo и/или детектирование комплемент-фиксирующего донор-специфического антитела (DSA) в сыворотке), подвергшихся лечению BIVV009.

Материалы и методы

[0403] Дизайн и цели исследования. Данное проспективное исследование фазы 1 включало одну когорту из десяти реципиентов почки с диагнозом позднее острое или хроническое активное ABMR. Данное исследование было фрагментом исследования фазы 1, спланированной для оценки безопасности, переносимости и потенциальной эффективности гуманизированного моноклонального анти-C1s-антитела BIVV009 (панее TNT009; Bioverativ Therapeutics, Inc., South San Francisco, CA) у здоровых добровольцев и пациентов с различными заболеваниями, которые, как полагается, опосредованы СР (болезнь холодовых агглютининов, аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами, буллезный пемфигоид и ABMR). Испытание было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT 02502903) и EUDRACT (номер EUDRACT: 2014-003881-26). Было предположено, что BIVV009 будет безопасным и хорошо переносимым препаратом, и способным эффективно блокировать активность СР у пациентов с ABMR. Исследование проводили на кафедре клинической фармакологии (Венский медицинский университет). Классическую оценку размера выборки не проводили. Исследование было одобрено Комитетом по этике Венского медицинского университета и было проведено в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики и в соответствии с принципами Хельсинской декларации и Стамбульской декларации. Дизайн исследования показан на фиг. 8.

[0404] Исследуемые пациенты: в исследование было включено десять взрослых реципиентов почки с диагнозом позднее ABMR. Субъекты были набраны в период с декабря 2015 г. по сентябрь

2016 г. в клинике нефрологии Венского медицинского университета, и исследование было завершено в ноябре 2016 года. Все участники дали письменное информированное согласие перед включением. Основными критериями включения было: способность понимать и давать информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, функционирующий аллотрансплантат с установленной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 20 мл/мин/1,73 м² ≥ 180 суток после трансплантации, детектирование одного или более анти-HLA DSA класса I и/или II в сыворотке крови, подтвержденное биопсией, позднее ABMR (острое или хроническое) с морфологическими признаками активного процесса отторжения (балл оценки $g > 0$, балл оценки $ptc > 0$), биопсия молекулярной сигнатуры ABMR, определенной с использованием системы Microscope Diagnostic System 18 (MMDx; молекулярная оценка ABMR $\geq 0,20$), и признаки активации CP (комплемент-фиксирующие DSA и/или отложение C4d в индексных биопсиях). Субъекты женского пола должны были быть в постменопаузе, хирургически стерилизованы или готовы использовать высокоэффективные методы контроля рождаемости на протяжении всего исследования и в течение 30 суток после визита в конце исследования. Ключевыми критериями исключения были острая дисфункция аллотрансплантата и/или любое лечение отторжения в течение четырех недель до включения в исследование, диагноз TCMR или противопоказание к профилактике антибиотиками пероральным ципрофлоксацином. Другие критерии исключения были следующими: активная острая или хроническая вирусная, бактериальная, грибковая или микобактериальная инфекция или ее наличие в истории болезни в течение предшествующего месяца, аутоиммунное расстройство или известное злокачественное новообразование, клинически значимое нарушение гепатобилиарной системы, гиперчувствительность к инфузии в истории болезни, аллергия или анафилактические реакции на другие терапевтические белки, злоупотребление психоактивными препаратами, психическое заболевание или другие причины, за счет которых маловероятно, что субъект будет полностью соблюдать процедуры исследования, беременные, кормящие или потенциально «ненадежные» женщины в отношении контрацептивной практики, масса тела > 98 кг и участие в другом клиническом испытании в течение 30 суток до начала лечения.

[0405] Исследуемое лечение: для введения лекарственного препарата пациенты были допущены в отделение, в котором

проводилось исследование (отделение клинической фармакологии, Венский медицинский университет). По соображениям безопасности пациенты получали начальную тестовую дозу 10 мг/кг BIVV009 за один день до введения первой полной дозы. Лечение состояло из четырех доз по 60 мг/кг раз в неделю. BIVV009 вводили внутривенно в течение 60 мин. Перед дозированием всем субъектам была проведена вакцинация против инкапсулированных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) с последующей профилактикой ципрофлоксацином (250 мг перорально два раза в сутки) в течение всего периода исследования.

[0406] Результаты оценки: конечные точки исследования оценивали до суток 50 (конечный визит). Первичной конечной точкой была безопасность и переносимость BIVV009, оценка частоты и тяжести неблагоприятных событий (АЕ), определенных и классифицированных в соответствии с Руководящими принципами надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH). Протокол не включал промежуточный анализ. Тем не менее, при проведении испытания руководствовались продолжающимся процессом оценки безопасности. Анализ данных по безопасности проводили при консультации с независимой комиссией по мониторингу данных по безопасности, с возможностью прерывания исследования в случае неожиданных клинических и лабораторных результатов, вызывающих обеспокоенность в отношении безопасности. Вторичные конечные точки включали фармакокинетику BIVV009, способность BIVV009 блокировать СР в сыворотке (общая активность СР и DSA-индуцированная активация СР) и в трансплантированной почке (отложение C4d в капиллярах), влияние BIVV009 на среднюю активность флуоресценции DSA и способность к фиксации C1q и eGFR (уравнение Майо) и соотношение белок/креатинин в моче. Для оценки влияния BIVV009 на антителоиндуцированное воспаление/повреждение и паттерны экспрессии генов, пациентам выполняли биопсию по протоколу последующего наблюдения на сутки 32.

[0407] Детектирование антитела и комплемента. Анализ антитела и комплемента проводили в образцах, последовательно отобранных двенадцать раз: на сутки 0 (за один час до введения начальной тестовой дозы BIVV009), за один час до введения каждой полной дозы BIVV009 на сутки 1, 8, 15 и 22, а также на сутки 29, 36, 43 и 50 (конечный визит). Сыворотки разливали на аликвотные

порции и хранили при -80°C до анализа, без повторного замораживания и оттаивания. Для того, чтобы избежать вариаций в результатах между тестами, сыворотки на всех временных точках анализировали ретроспективно после завершения исследования.

[0408] Для детектирования DSA IgG типа на основе Luminox использовали анализы с микросферами типа «single-antigen bed» HLA класса I и II LABScreen (SAFB) (One Lambda, Inc, Canoga Park, CA, США). Сыворотки инактивировали нагреванием (56°C в течение 30 мин) для предотвращения зависимых от комплемента помех. Порог для положительной реакции на DSA устанавливали на значении MFI ≥ 1000 . Паттерны аллореактивности анализировали с использованием программного обеспечения HLA Fusion 3.0 (One Lambda), и специфичность доноров оценивали в контексте результатов серологического и/или HLA-типирования доноров/реципиентов низкого или высокого разрешения (HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ и/или DP), извлеченных из базы данных местной лаборатории HLA или Eurotransplantat. Для каждого образца регистрировали индивидуальные DSA и DSA с самым высоким IgG MFI (MFI_max).

[0409] Способность детектированных DSA связывать рекомбинантный C1q оценивали на SAFB с использованием анализа C1qScreen, следуя инструкциям производителя (One Lambda), устанавливая порог MFI для положительной реакции на C1q на ≥ 500 .

[0410] DSA-индуцированную активацию ключевого компонента C3 оценивали определением отложения продукта расщепления комплемента C3, C3d, на SAFB (сыворотка пациента служила в качестве источника комплемента) в соответствии с ранее описанным протоколом. Вкратце, сыворотки пациентов инкубировали в течение 30 мин с SAFB при комнатной температуре, и затем инкубировали с биотин-конъюгированным моноклональным антителом против человеческого C3d (4 мкг/мл; Quidel, San Diego, CA, США) в течение еще 30 мин. Затем на 30 мин добавляли стрептавидин, конъюгированный с фикоэритрином (1 мкг/мл; eBioscience, San Diego, CA, США). Порог для положительной реакции на C3d был установлен на MFI ≥ 100 .

[0411] Для оценки общей активности комплемента CP использовали два различных принципа анализа. Набор Complement Classical Pathway WIESLAB® для оценки CP-индуцированной активации мембраноатакующего комплекса использовали в соответствии с инструкциями производителя (Euro-Diagnostica, Malmö, Швеция).

Параллельно оценивали способность сыворотки крови от пациентов, которым вводили BIVV009, вызывать отложение комплемента, с использованием ранее описанного твердофазного анализа, который специфически детектирует активацию C3, индуцированную независимыми HLA-антителами. Вкратце, сыворотку крови пациентов инкубировали со смесью покрытых HLA-гаплотипом микросфер LABSCREEN (One Lambda) с добавлением комплемент-активирующих HLA-антител (преинкубация с пулом инактивированных нагреванием сывороток, полученных от трех сенсibilизированных пациентов, каждый из которых имел > 99% реактивности виртуальной панели в анализах SAFB). После промывания шарики окрашивали биотин-конъюгированным анти-C3d-антителом и PE-конъюгированным стрептавидином, как описано выше. Результаты анализа регистрировали в виде нормализованной MFI C3d, в результате чего необработанные значения MFI, полученные с помощью инактивированной теплом не связывающей сыворотки, которую использовали в качестве отрицательного контроля, вычитали из MFI, полученной с MFI сыворотки пациента (нормализованная MFI). Для каждой тестируемой сыворотки рассчитали среднее значение нормализованной C3d MFI, зарегистрированной на 12 популяциях микросфер HLA класса I и четырех из пяти популяциях микросфер HLA класса II в панели смешанных микросфер LABSCREEN [одна популяция микросфер HLA класса II (ID25) была исключена за счет постоянного отрицательного окрашивания на C3d, MFI <100].

[0412] Биопсии. Биопсии почечного аллотрансплантата выполняли с использованием иглы 16g. Для световой микроскопии, электронной микроскопии и анализа экспрессии генов проводили две кор-биопсии. Для иммуногистохимического окрашивания на C4d использовали поликлональное анти-C4d антитело (BI-RC4D, Biomedica, Vienna, Австрия). Окрашивание на C4d оценивали в баллах как 0 (отрицательное), 1 (минимальное), 2 (очаговое) и 3 (рассеянное) соответственно. Минимальное окрашивание (C4d1) вдоль перитубулярных капилляров (PTC) оценивали как положительное. Для анализа экспрессии генов часть кор-биопсийного материала толщиной 3 мм помещали в реагент RNAlater для стабилизации РНК, хранили при -20°C и отправляли при комнатной температуре в Альбертский центр прикладной геномики трансплантации (ATAGC, Альбертский Университет, Edmonton, AB, Канада). Выделение РНК и анализ экспрессии генов проводили с использованием микрочипов PrimeView GeneChip (Affymetrix Santa

Clara, CA, США), как подробно описано ранее. Классификаторы, относящиеся к отторжению (ABMR, TCMR, все отторжения) или острому повреждению почек (оценка AKI), получали на основе референсного набора из 1208 образцов биопсии 21. Кроме того, оценки различных транскриптов, связанных с патогенезом (PBT), которые представляют основные биологические события, выявленные в экспериментальных исследованиях на клеточных культурах, исследованиях на трансплантатах мышей и почечных трансплантатах человека, и было показано, что они вовлечены в различные аннотированные патологические процессы (например, цитотоксическая Т-клеточная инфильтрация, эффекты γ -интерферона, нагрузка естественными клетками-киллерами, повреждение эпителия) оценивали, как описано подробно ранее. После обновления в 2013 г. классификации Banff (Haas et al., Am J. Transplant, 14 (2): 272–283 (2014)), ABMR оценивали на основе гистоморфологических, иммуногистологических (C4d), ультраструктурных (многослойных базальных мембран PTC), серологических критериев (детектирование DSA) и полностью подтвержденного молекулярного классификатора для ABMR (молекулярный показатель ABMR $\geq 0,2$) 18 соответственно.

[0413] Статистический анализ. Непрерывные данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (IQR) и диапазона. Дискретные данные представлены в виде количеств и процентов. Для парного сравнения образцов использовали критерий Уилкоксона. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Анализы проводили с использованием GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, США) и IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, NY, США).

Результаты:

[0414] Данное пилотное исследование фазы 1 включало десять реципиентов почечного трансплантата с диагнозом позднего анти-NLA DSA-позитивного активного ABMR, ассоциированного с признаками антителоопосредованной активации CP (комплемент-фиксирующие DSA и/или окрашивание на C4d в PTC). ABMR диагностировали в среднем через 4,3 года после трансплантации, и первое исследование проводили в среднем через 38 (IQR: 28–45) суток после индексной биопсии. Как показано на фиг. 8, все включенные в исследование пациенты получали BIVV009 в тестовой дозе 10 мг/кг с последующими 4 дозами 60 мг/кг раз в неделю, и им выполняли повторную биопсию через 32 суток после первой инфузии. Основные характеристики и данные приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Демографические данные в исходном периоде и характеристики
пациентов

Параметры	Исследуемая когорта (n=10)
Переменные, зарегистрированные на время Tx	
Возраст реципиента (лет), медиана (IQR, пределы)	44 (38–63; 27–73)
Возраст донора (лет), медиана (IQR, пределы)	60 (53–63; 27–69)
Реципиенты мужского пола (%)	6 (60)
Живой донор, n (%) ^a	2 (20)
ABO-несовместимый трансплантат от живого донора, n (%)	1 (10)
Предыдущий трансплантат почки, n (%)	3 (30)
Объединенный трансплантат поджелудочной железы/почки, n (%)	1 (10)
Несовпадение по HLA в A, B и DR, медиана (IQR, пределы)	4 (3–5; 3–5)
Текущая реактивность в панели CDC $\geq 10\%$, n (%)	2 (20)
DSA до трансплантации, n (%) ^b	3 (50)
IL-2R антитело, n (%)	4 (40)
Индукция антилимфоцитарным глобулином, n (%)	3 (30)
Иммуноадсорбция перитрансплантата, n (%)	3 (30)
Тройная иммуносупрессия на основе такролимуса, n (%)	9 (90)
Иммуносупрессия на основе циклоспорина, n (%)	1 (10)
Переменные на время Vx/включения в исследование	
Время к индексной биопсии (лет), медиана (IQR, пределы)	4,3 (2,9–8,0; 1,2–11,5)
Возраст реципиента (лет), медиана (IQR, пределы)	51 (46–66; 36–77)

Поддерживающая иммуносупрессия, n (%)	
Такролимус, МРА, стероиды	9 (90)
Циклоспорин А, МРА, стероиды	1 (10)
Креатинин в сыворотке (мг/дл), медиана (IQR, пределы)	1,7 (1,4–2,4; 1,2–2,8)
eGFR (мл/мин/1,73м ²), медиана (IQR, пределы)	46 (27–61; 24–78)
Соотношение белок/креатинин в моче (мг/г), медиана (IQR, пределы)	399 (162–861; 0–6649)

[0415] Двое пациентов в исследовании были реципиентами трансплантата от живого донора, один из которых был несовместим по ABO. Три реципиента были подвергнуты протоколу иммуноадсорбции перитрансплантата по причине предварительно образовавшихся DSA. При включении в исследование девять пациентов принимали такролимус, микофеноловую кислоту и стероиды. Среднее значение eGFR составило 46 мл/мин/1,73 м², и соотношение белок/креатинин в моче равнялось 399 мг/г. В таблице 3 приведены иммунологические, морфологические и молекулярные результаты, полученные в начале исследования.

Таблица 3

Показатели DSA в исходном периоде и результаты биопсии

Параметр	Пациенты в исследовании (n=10)
Показатели DSA на сутки 0	
HLA класс I DSA только, n (%)	3 (30)
HLA класс II DSA только, n (%)	4 (40)
HLA класс I и II DSA, n (%)	3 (30)
Анти-DQ DSA, n (%)	5 (50)
Количество DSA, медиана (IQR, пределы)	1 (1–2; 1–6)
Характеристики иммунодоминантных DSA	
IgG MFI, медиана (IQR)	7,814 (1,836–14,659)
C1q связывание (C1q MFI>500), n (%)	6 (60)
C1q MFI C1q-фиксирующие DSA, медиана (IQR)	17,472 (8,136–19,577)
C3d связывание (C3d MFI>100), n (%)	7 (70)

C3d MFI C3d-фиксирующие DSA, медиана (IQR)	195 (140-1,284)
Результаты биопсии в исходном периоде (индексная биопсия)	
Морфологические показатели участков ABMR и баллы	
Гломерулонефрит (g баллы ≥ 1), n (%)	10 (100)
g баллы, медиана (IQR, пределы)	2 (2,0-2,75; 1-3)
Перитубулярный капилларит (ptc баллы ≥ 1), n (%)	10 (100)
ptc баллы, медиана (IQR, пределы)	2 (1,25-2,0; 1-3)
сумма баллов g+ptc, медиана (IQR, пределы)	4 (4,0-4,75; 2-5)
Гломерулопатия трансплантата (cg баллы ≥ 1), n (%)	9 (90)
cg баллы, медиана (IQR, пределы)	2 (1,25-2,75; 0-3)
C4d в PTC (C4d баллы ≥ 1), n (%)	8 (80)
C4d баллы, медиана (IQR, пределы)	2 (2-3; 0-3)
MLPTC высокой степени злокачественности, n (%)	3 (30)
Молекулярные классификаторы	
ABMR балл, медиана (IQR, пределы)	0,78 (0,49-0,96; 0,23-0,99)
TSMR балл, медиана (IQR, пределы)	0,01 (0,0-0,03; 0,0-0,29)
Все баллы оценки отторжения, медиана (IQR, пределы)	0,75 (0,62-0,85; 0,31-0,94)
Атрофия/фиброз балл, медиана (IQR, пределы)	0,41 (0,31-0,69; 0,07-0,88)
AKI балл, медиана (IQR, пределы)	0,19 (0,02-0,67; -0,17-0,87)
Типы и категории отторжения по Banff 2013	
Хроническое/активное ABMR, n (%)	9 (90)
Острое/активное ABMR, n (%)	1 (10)

C4d-позитивное ABMR, n (%)	8 (80)
Пограничное поражение по Banff, n (%)	1 (10)

ABMR, антителоопосредованное отторжение; DSA, донор-специфическое антитело; IQR, интерквартильный размах; MFI – средняя интенсивность флуоресценции; MLPTC, многослойность перитубулярных капиллярных базальных мембран. Материал для электронной микроскопии был доступен для девяти пациентов

[0416] Иммунодоминантные DSA были в основном направлены против HLA-антигенов класса II (семь пациентов; реактивность DQ против HLA: n=5). Шесть пациентов показали достоверное C1q-связывание и семь пациентов C3d-связывание иммунодоминантными DSA. Индивидуальные показатели DSA, идентифицированные на время включения в исследование, подробно приведены на фиг. 9. Девять пациентов в исследовании показали хроническое/активное, одно острое/активное ABMR. Восемь случаев ABMR были C4d-положительными. Ни у одного из пациентов не было отторжения, опосредованного Т-клетками, и одна индексная биопсия показала пограничные изменения. Суммарный балл оценки гломерулита и перитубулярного капиллярита (балл g+ptc) составлял в среднем 4, и балл оценки гломерулопатии в трансплантате (cg) равнялся 2. Средний балл молекулярной оценки ABMR и все баллы отторжения составляли 0,78 и 0,75 соответственно (таблица 3).

[0417] Влияние BIVV009 на активность СР в сыворотке крови: лечение BIVV009 привело к полному и длительному блокированию активности СР в сыворотке, детектированному в анализах WIESLAB® (СР-индуцированное образование мембраноатакующего комплекса) (фиг. 10А). Через четыре недели после последней инфузии средняя активность СР была все еще ниже 50%. Как показано на фиг.10А, ингибирование СР, таким образом, было тесно связано с концентрациями BIVV009 в сыворотке. Сравнимый эффект наблюдали для анализа микросфер, оценивающего расщепление С3, индуцированное HLA-антителами. Как показано на фиг.10В, BIVV009 не оказывал влияния на MFI или C1q-фиксирующую активность иммунодоминантного DSA. Однако DSA-индуцированная активация С3 практически полностью ингибировалась.

[0418] Влияние BIVV009 на отложение C4d в РТС. Биопсии, выполненные в период последующего наблюдения, через 32 суток после первой инфузии, показали достоверное снижение средних показателей C4d: 2 (IQR: 2–3) в индексе по сравнению с 0 (0–1) в

биопсиях в период последующего наблюдения ($p=0,016$) (фиг. 11А). Пять реципиентов, из которых у троих имело место диффузное окрашивание (C4d3), оказались полностью C4d-негативными, и двое показали только минимальное окрашивание (C4d1) в последующих биопсиях. Однако в одном случае очагового окрашивания (C4d2) в АВО-несовместимом аллотрансплантате никаких изменений в окрашивании на C4d не наблюдали.

[0419] Влияние BIVV009 на результаты гистоморфологии и молекулярной биопсии. Как показано на фиг. 11В, отсутствовали изменения в степени микроциркуляционного воспаления [показатель $g+ptc$: 4 (IQR: 4–5) в индексе против 5 (3–5) в последующих биопсиях; $p > 0,99$]. Как показано на фиг. 11С выраженность гломерулопатии трансплантата [балл по шкале CG: 2 (1–3) против 2 (1–3); $p=0,38$] оставалась без изменений. Отсутствовали достоверные изменения в молекулярных классификаторах, связанных с отторжением: показатель ABMR: 0,78 (0,49–0,96) против 0,82 (0,58–0,96); $p=0,67$ (фиг. 11D); все баллы отторжения: 0,75 (0,62–0,85) против 0,71 (0,59–0,87); $p > 0,99$ (фиг. 11Е); оценка TCMR: 0,01 (0,0–0,03) против 0,02 (0,0–0,01); $p=0,44$ (фиг. 11F)], острое повреждение почек [показатель AKI: 0,19 (0,02–0,67) против 0,24 (0,11–0,57); $p=0,57$ (фиг. 11G)] или хроническое повреждение (показатель атрофии/фиброза: 0,41 (0,31–0,69) против 0,37 (0,16–0,51); $p=0,43$ (фиг. 11Н). Для оценки влияния блокирования СР на различных подмножествах транскриптов с различными аннотациями, связанными с молекулярным патогенезом, сравнили, как показано на фиг. 12А–12L, изменения в отдельных показателях РВТ. При сравнении индекса с результатами последующей биопсии, не обнаружили достоверных различий (фиг. 12А–12L).

[0420] Функция почек и результаты оценки безопасности. Как показано на фиг. 13, отсутствовали какие-либо изменения в среднем значении eGFR [46 (IQR: 27–61) против 42 (27–65); $p=0,85$] и соотношении белок/креатинин [399 (IQR: 181–672) против 310 (141–1222); $p=0,88$] от исходного уровня до суток 50. Неблагоприятные события, зарегистрированные в течение периода исследования, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Неблагоприятное событие

Параметр	Когорта в исследовании (N=10)
Число пациентов с одним или более АЕ	10
Слабое АЕ	6
Умеренное АЕ	4
SAE	0
АЕ, считающееся связанным с исследуемым лечением	0
Отдельные события, число пациентов	
Головная боль	3
Периферический отек	3
Утомляемость	2
Астения	1
Мышечные спазмы	1
Боль в конечностях	1
Артларгия	1
Рвота	1
Ринит	1
Процедурная боль	1
Диспноэ	1
Артериальная гипертензия	1
CMV виремия	1

АЕ, неблагоприятное событие; SAE, серьезное неблагоприятное событие

[0421] Лечение переносилось хорошо. В то время как все субъекты имели одно или более АЕ, серьезные неблагоприятные события (SAE) отсутствовали. У шести пациентов было легкое и у четырех умеренное АЕ. Наиболее частыми событиями, зарегистрированными в течение периода исследования, были головная боль (n=3), периферический отек (n=3) и утомляемость (n=2). Ни одно из АЕ не считалось связанным с лечением. Хотя не было ни одного случая бактериальной или грибковой инфекции, у одного реципиента развилась CMV виремия (максимум 3000 копий/мл) без клинических симптомов через шесть недель после начала исследования, которая проходила после перорального приема валганцикловира.

[0422] Полученные результаты показывают, что BIVV009 способен блокировать СР, как в сыворотке, так и в ткани.

Пример 3

Безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика при многократном введении BIVV009 у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТР)

[0423] В данном примере представлено гуманизированное анти-C1s-антитело, BIVV009 (также известное как TNT009), которое обеспечивает клинический эффект для пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТР). Целью данного исследования фазы 1 является изучение безопасности, предварительного клинического эффекта и активности BIVV009 у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией. Исследование является интервенционным исследованием с одной группой. Десять пациентов включены в исследование.

Таблица 5

Группы и варианты лечения

Группы	Назначенное лечение
Опытный препарат: BIVV009 Участники исследования будут получать фиксированную дозу 5,5 г BIVV009 внутривенной инфузией (IV) в течение примерно 60 мин на сутки 0, 7, 21, 35 и 49	Препарат: BIVV009 BIVV009 5,5 г в виде в/в инфузии в течение примерно 60 мин

Критерии оценки результата

Оценка первичного результата:

[0424] 1. Частота возникновения нежелательных событий, связанных с лечением. АЕ представляет любое неблагоприятное медицинское явление у участника, принимающего участие в клиническом исследовании, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с исследуемым фармацевтическим/биологическим агентом. Серьезным неблагоприятным событием (SAE) является любое АЕ, которое приводит к: летальному исходу, устойчивой или тяжелой инвалидности/нетрудоспособности, требует госпитализации для стационарного лечения, или продления текущей госпитализации, представляет угрожающий для жизни опыт, является врожденной аномалией/врожденным дефектом и может поставить под угрозу жизнь участника, и/или может потребоваться медицинское или хирургическое вмешательство для предотвращения одного из

результатов, перечисленных выше. [Период времени: время от введения первой дозы до последнего визита, оценивается примерно до 13 недель].

[0425] 2. Количество участников с преждевременным прекращением исследования. Определяется количество участников с преждевременным прекращением исследования. [Период времени: до суток 91].

[0426] 3. Количество участников с отклонениями в клинических лабораторных анализах. Отклонения в клинических лабораторных анализах включали гематологию, панель клинических биохимических показателей, панель показателей коагуляции, анализ мочи и антитела против тромбоцитарных антигенов. [Период времени: до суток 91].

Оценка вторичного результата:

[0427] 4. Процент участников с полным ответом (CR). Полный ответ в соответствии с Руководящими принципами клинической практики для иммунной тромбоцитопении: количество тромбоцитов выше или равно ($\geq$) $100 \times 10^9/\text{л}$, измеренное в 2 случаях с интервалом не менее 7 суток и отсутствие кровотечений. [Период времени: от начала до конца лечения (9 недель)].

[0428] 5. Процент участников с ответом (R). Ответ: количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и более чем двукратное увеличение по сравнению с исходным уровнем, измеренное в 2 случаях с интервалом не менее 7 суток и отсутствие кровотечения. [Период времени: от начала до конца лечения (9 недель)].

[0429] 6. Процент участников без ответа (NR). Отсутствие ответа (NR): количество тромбоцитов ниже ($<$) $30 \times 10^9/\text{л}$ или менее чем двукратное увеличение по сравнению с исходным уровнем, или наличие кровотечения. Количество тромбоцитов должно быть измерено в 2 случаях с интервалом более 1 суток. [Период времени: от начала до конца лечения (9 недель)].

[0430] 7. Процент участников с отсутствием полного ответа. Отсутствие полного ответа: количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, измеренное в 2 случаях с интервалом более 1 суток и/или при наличии кровотечения. [Период времени: от начала до конца лечения (9 недель)].

[0431] 8. Процент участников с отсутствием ответа. Отсутствие ответа: количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ или менее чем двукратное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем, или наличие кровотечения. Количество

тромбоцитов должно быть измерено в 2 случаях с интервалом более 1 суток. [Период времени: от начала до конца лечения (9 недель)].

[0432] 9. Концентрации BIVV009 в плазме крови. Определяются концентрации в плазме BIVV009. [Период времени: до суток 91].

[0433] 10. Максимальная измеренная концентрация ($C_{\max}$) BIVV009 в плазме крови. Определяется максимальная измеренная концентрация BIVV009 в плазме крови. [Период времени: до суток 91].

[0434] 11. Время достижения максимальной измеренной концентрации ($T_{\max}$) BIVV009 в плазме крови. Определяется время достижения максимальной измеренной концентрации ($T_{\max}$) BIVV009 в плазме крови. [Период времени: до суток 91].

[0435] 12. Площадь под кривой время-концентрация (AUC), начиная с 0 ч до интервала дозирования (AUC $[0-t_{\text{tau}}]$) BIVV009. Определяется площадь под кривой время-концентрация (AUC) от 0 ч до интервала дозирования (AUC $[0-t_{\text{tau}}]$) BIVV009. [Период времени: до суток 91].

[0436] 13. Количество участников с антителами к препарату BIVV009 (ADA). Отбирают образцы крови для определения количества участников с антителами (ADA) к препарату BIVV009. [Период времени: до суток 91].

[0437] 14. Уровни системы классического пути комплемента, измеренные с помощью анализа WIESLAB®. Ингибирование под действием BIVV009 классического пути системы комплемента, измеренного анализом WIESLAB®. [Период времени: до суток 91].

[0438] 15. Общие уровни комплемента (CH50). Определение комплемента CH50 представляет анализ крови, который помогает определить, насколько ответственны аномалии и дефицит белков в системе комплемента за какое-либо увеличение аутоиммунной активности. Оценивается с использованием анализов комплемента. [Период времени: до суток 91].

[0439] 16. Общие уровни фактора C4 комплемента. Определяются общие уровни фактора C4 комплемента в плазме с использованием анализов комплемента. [Период времени: до суток 91].

[0440] 17. Компоненты комплекса C1: уровни C1q и C1s. Определяются уровни C1q и C1s в плазме крови с использованием анализов комплемента. [Период времени: до суток 91].

[0441] 18. Число участников с аутоантителами против

тромбоцитарных антигенов (GPIIb/IIIa и GPIb/IX). Определяются аутоантитела против тромбоцитарных антигенов (GPIIb/IIIa и GPIb/IX). [Период времени: до суток 91].

Включение в исследование

Критерии включения:

- Хроническая ИТР, рефрактерная к стандартной терапии, определяемая по количеству тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ у участников, у которых отсутствует ответ, по меньшей мере, на два из следующих видов лечения ИТР: кортикостероиды, ритуксимаб, агонисты тромбопоэтина, азатиоприн, даназол, циклоспорин А или микофенолата мофетил.

- Нормальное протромбиновое время (PT/INR) и время активации частичного тромбопластина (aPTT).

- В истории болезни отсутствует нарушение коагуляции.

- Уровень гемоглобина выше ($>$) 10 г/дл (допустимо после трансфузии), и нормальное количество лейкоцитов (WBC) и нейтрофилов (повышенное количество лейкоцитов/абсолютное количество нейтрофилов [ANC], связанное с лечением стероидами, является приемлемым).

- Статус работоспособности по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) меньше или равен ($\leq$) 2.

- Предварительно вакцинированы против инкапсулированных бактериальных патогенов (*Neisseria meningitidis*, *Meningitis B*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*) или желающие пройти вакцинацию. Требуется повторная иммунизация менингококковыми конъюгатами, если последняя вакцинация прошла $>$ 5 лет до включения в исследование.

- Адекватный внутривенный (в/в) доступ.

Критерии исключения:

- Клинически значимый диагноз в истории болезни или текущее хроническое заболевание, которое может поставить под угрозу безопасность участника или поставить под угрозу качество данных, полученных в результате его/ее участия в этом исследовании.

- Клинически значимая инфекция любого вида в течение предшествующего месяца до включения в исследование.

- Наличие в анамнезе венозного или артериального тромбоза в течение предшествующего года до включения в исследование.

- Использование аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или антикоагулянтов в течение 1 недели до включения в исследование.

- Наличие в истории болезни волчанки или других аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с антинуклеарными антителами (АНА) на время скрининга.

- Вторичная иммунная тромбоцитопения по любой причине, включая лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз и лекарственную тромбоцитопению.

- Панель положительных тестов на гепатит (включая поверхностный антиген гепатита В и/или антитело к вирусу гепатита С) до или на время скрининга.

- Положительные антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) до или на время скрининга.

Пример 4

Рандомизированное, впервые проведенное на людях клиническое исследование на здоровых добровольцах гуманизированного антитела BIVV009 на специфическое ингибирование классического пути комплемента

[0442] В данном примере представлено впервые проведенное на людях, двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с повышением дозы BIVV009 у здоровых взрослых людей.

[0443] В исследование включали здоровых женщин и мужчин в возрасте ≥ 18 лет. Субъекты должны были предварительно вакцинированы против инкапсулированных бактериальных патогенов (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*) или иметь желание пройти вакцинацию (по меньшей мере, за 14 суток до введения исследуемого лекарственного средства). Исключали субъектов с массой тела > 98 кг (для всех субъектов во всех когортах с разными дозами, отличных от когорты с дозой 100 мг/кг на стадии А, для которой верхний предел массы тела составлял 58 кг).

[0444] Дизайн испытания. На стадии А разовые дозы BIVV009 (0, 3, 1, 3, 10, 30, 60 или 100 мг/кг) или плацебо вводили внутривенно в течение примерно 60 мин в соотношении 3:1 (0,3 и 1 мг/кг: n=4 на группу; остальные: n=8 на группу). Самая нижняя доза BIVV009 основывалась на 1/300 от максимальной недействующей дозы (NOAEL), установленной на приматах, отличных от человека (NHP), которая, как полагалось, не ингибировала классический путь комплемента. На стадии В четыре повторных дозы BIVV009 (30 или 60 мг/кг) или плацебо вводили один раз в неделю 16 субъектам (8 субъектов на группу) в соотношении 3:1 с дополнительным

периодом наблюдения 2 недели. Инфузию BIVV009 или плацебо проводили с использованием процедуры постепенного повышения дозы. Стадия В была начата после подтверждения переносимости и безопасности наиболее высокой дозы, установленной на стадии А. На стадии А безопасность (неблагоприятные события, витальные показатели), фармакокинетические (ФК) профили и фармакодинамические (ФД) ответы оценивали за 1 ч до и через 0,5; 1; 4; 8 и 24 ч после начала инфузии и через 2; 3; 4; 7 и 14 суток после введения. На стадии В безопасность, ФК и ФД оценивали на следующие временные точки: за 1 ч до и через 0,5; 1; 4 и 8 ч после начала первой инфузии и ежедневно в течение последующих 4 суток; за 1 ч до и через 4 ч после начала второй и третьей инфузии; за 1 ч до и через 0,5; 1; 4 и 8 ч после начала последней/четвертой инфузии и ежедневно в течение последующих 4 суток; 1 недели и 2 недель после последней/четвертой инфузии.

[0445] Фармакокинетика (ФК): фармакокинетические параметры BIVV009 определяли по результатам анализа концентраций в сыворотке крови, и они включали максимальную концентрацию ($C_{\max}$), период полувыведения ($t_{1/2}$), время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$), площадь под кривой концентрация–время (AUC) до последней временной точки с концентрацией выше нижнего предела количественного определения (AUC_{∞}) и до последней временной точки с концентрацией выше нижнего предела количественного определения, экстраполированной на бесконечность (AUC_{last}). Концентрации в сыворотке BIVV009 измеряли с помощью валидированного иммуноанализа в лаборатории, аккредитованной согласно требованиям GLP (Vela Laboratories, Vienna, Австрия).

[0446] Фармакодинамика (ФД): активность классического пути комплемента измеряли полуколичественно в сыворотке крови с использованием коммерчески доступного набора для иммуноферментного анализа (Complement System Classical Pathway WIESLAB; Euro Diagnostica AB, Malmö, Sweden), как опубликовано ранее (Roos, A. & Wieslander, J., Methods Mol. Biol., 1100: 11–23 (2014)).

[0447] Фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД): впервые была исследована взаимосвязь между концентрациями BIVV009 и активностью СР, для оценки потенциальной задержки ответа (т. е. гистерезиса). На основании результатов исследовательского анализа изучали зависимость концентрация–эффект для BIVV009 и активности СР с использованием различных ФК/ФД моделей. ФК/ФД

моделирование проводили с использованием программного обеспечения Phoenix NLME (V7).

[0448] Безопасность. Оценку безопасности проводили по наличию неблагоприятных событий, витальным показателям, физическому обследованию, электрокардиографии и лабораторным анализам. Тяжесть неблагоприятных событий оценивали с использованием Общих терминологических критериев для неблагоприятных событий Национального института рака (CTCAE, v4.03). Лабораторные тесты проводили в обычной аккредитованной лаборатории, и они включали определение гематологических, биохимических показателей и коагуляционные тесты, анализ мочи и иммуноанализов на аутоантитела, ассоциированные с системной красной волчанкой (SLE).

[0449] Иммуногенность: антитела против BIVV009 (антитела против препарата [ADA]) анализировали с двустадийным подходом (скрининговый анализ с последующим подтверждающим анализом и определением абсолютной концентрации ADA) с использованием валидированных иммуноанализов в лаборатории, аккредитованной согласно требованиям GLP (Vela Laboratories, Vienna, Австрия). ADA измеряли в сыворотке до инфузии и через 7 и 14 суток на стадии А, и до инфузии и через 7, 21 и 35 суток на стадии В.

[0450] Размер выборки и статистический анализ: формальный расчет размера выборки не проводили, но клиническое испытание проводили в соответствии с обычным дизайном с повышением дозы для клинических испытаний, впервые проводившихся на людях. Первые две когорты включали только трех субъектов, поскольку предполагалось, что в этих группах можно получить только минимальные показания ФК/ФД. Никакого дедуктивного статистического анализа не проводили, потому что никакая формальная гипотеза не проверялась. Данные представлены описательно, по мере соответствия.

Результаты

[0451] Здоровые субъекты женского и мужского пола в возрасте от 19 до 59 лет (средний возраст для плацебо: 33,9, для BIVV009: 31,7) были включены в период с 29 июня по 10 декабря 2015 г. На фиг. 14 представлена блок-схема хода испытания фазы 1. Все другие субъекты, рандомизированные на стадии В, получали четыре дозы BIVV009, как и планировалось.

Таблица 6

Сводный статистический анализ фармакокинетических параметров
BIVV009 в сыворотке крови при лечении

Стадия А	C_{max} (мкг/мл)	t_{max} (ч)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг·ч/мл)	AUC_{0-168} (мкг·ч/мл)	период полувыведения (ч)
одна инфузия BIVV009 (мг/кг, 60 мин)					
3 (N=6)	40 (28)	2,5 (1, 8)	NC	521 (57)	NC
10 (N=6)	211 (21)	4 (1, 8)	7330 (32)	6368 (28)	19,1 (37, 8)
30 (N=6)	602 (14)	2,5 (1, 24)	55168 (27)	48795 (22)	53,3 (19, 8)
60 (N=6)	1464 (16)	1,0 (1, 0, 8, 0)	162835 (13)	124342 (12)	65,1 (31, 7)
100 (N=6)	2036 (14)	1,0 (1, 0, 23, 5)	335927 (8)	198026 (11)	132 (18, 5)
Стадия В					
одна инфузия BIVV009 (мг/кг, 60 мин)					
30 (N=6)	653 (16)	2,5 (1, 4)	52161 (15)	46604 (12)	51,2 (15, 9)
60 (N=6)	1252 (17)	6 (1, 8)	150570 (13)	111480 (14)	87,8 (14, 1)
многократные инфузии BIVV009 (мг/кг, 60 мин)					
30 (N=6)	832 (18)	6,8 (4, 8)	99015 (30)	74064 (19)	67 (47)

60 (N=6)	2073 (10)	4 (1, 8)	557551 (23)	235612 (16)	210 (13)
60 (N=5) *	2079 (11)	4 (1, 8)	568045 (25)	237821 (17)	212 (14)

Значения представлены в виде среднего значения (CV%) для каждого параметра, за исключением t_{max}, для которого значения являются медианой и (минимум–максимум). AUC, площадь под кривой концентрация–время; C_{max} – максимальная концентрация в сыворотке крови; t_{max}, время достижения максимальной концентрации в сыворотке; NC, не рассчитывали; *с учетом одного субъекта, который не получал второй инфузии по причине гастроэнтерита

[0452] Безопасность. В общей сложности сорок восемь субъектов получали внутривенные инфузии BIVV009 с однократными дозами до 100 мг/кг и с четырьмя повторными дозами до 60 мг/кг, которые вводили раз в неделю. Отсутствовали какие-либо серьезные неблагоприятные события, связанные с препаратом, отсутствовала необходимость в преждевременном прерывании исследования, вызванном неблагоприятными событиями, или не наблюдали серьезных неблагоприятных событий, связанных с препаратом. На стадии А одиннадцать субъектов (31%), получавших BIVV009, имели в общей сложности восемнадцать неблагоприятных событий, и шесть субъектов (50%) в группе плацебо имели в общей сложности восемь неблагоприятных событий. На стадии В восемь субъектов (67%), получавших BIVV009, имели в общей сложности девятнадцать неблагоприятных событий, и все четыре субъекта в группе плацебо имели в общей сложности десять неблагоприятных событий. Головная боль (6/48 субъектов=13%) и назофарингит (4/48 субъектов=8%) были наиболее частыми неблагоприятными событиями, отмеченными у субъектов, получавших BIVV009. Основываясь на сообщении о связи генетических дефицитов в активности классического пути и повышенном риске SLE, определяли уровни анти-dsDNA, анти-ANA и циркулирующих иммунных комплексов в плазме на протяжении всего исследования. Никаких связанных или значимых изменений в этих анализах не наблюдали у субъектов, которым вводили BIVV009. Кроме того, не было ни одного случая SLE или системной бактериальной инфекции.

[0453] Фармакокинетика. На стадии А внутривенные инфузии BIVV009 в течение 60 мин приводили к одинаковым средним

значениям $t_{\max}$ при введении в дозах от 3 до 30 мг/кг, со значениями в диапазоне от 2,5 до 4 ч (таблица 8). Максимальные концентрации BIVV009 в сыворотке крови после введения доз 60 и 100 мг/кг отмечали после окончания инфузии (медиана $t_{\max}$ 1 ч). Средняя $C_{\max}$ увеличивалась пропорционально дозе, в пределах от 40 мкг/мл до 2036 мкг/мл. В диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг среднее значение $t_{1/2}$ варьировало от 19 до 132 ч и увеличивалось с повышением уровня доз. В интервале доз 3 до 10 мг/кг и от 10 до 30 мг/кг средняя экспозиция BIVV009 (AUC_{0-168}) увеличивалась в большей степени, чем пропорционально дозе (в 12,2 и 7,7 раза соответственно). С другой стороны, в интервале доз от 30 до 60 мг/кг и от 60 до 100 мг/кг средняя экспозиция BIVV009 (AUC_{0-168}) увеличивалась пропорционально дозе (в 2,5 и 1,6 раза соответственно). Концентрации BIVV009 в сыворотке крови были ниже предела количественного определения после введения в двух самых нижних дозах (0,3 и 1 мг/кг). Профили зависимости средняя концентрация–время BIVV009 представлены на фиг. 15А. На основании визуального исследования профилей концентрация–время BIVV009 было четко видно, что нелинейное элиминирование наблюдается при концентрациях ниже примерно 100 мкг/мл.

[0454] На стадии В максимальные концентрации BIVV009 в сыворотке крови наблюдали в среднем через 2,5 и 6 ч после однократной инфузии (30 или 60 мг/кг соответственно) и через 6,8 и 4 ч (30 или 60 мг/кг соответственно) после нескольких инфузий. При 2-кратном увеличении дозы BIVV009 с 30 до 60 мг/кг среднее значение AUC_{0-168} увеличилось в 2,4 раза после однократной инфузии и в 3,2 раза после многократных инфузий. $C_{\max}$ увеличилась в 1,9 раза после однократной инфузии и в 2,5 раза после многократных инфузий. Среднее значение $t_{1/2}$ варьировалось в пределах от 51,2 до 87,8 ч (однократная доза 30 или 60 мг/кг соответственно) и от 67 до 210 ч (многократные дозы 30 или 60 мг/кг соответственно). Концентрации до введения очередной дозы увеличивались со временем, что указывает на некоторое накопление BIVV009 (фиг. 15В).

[0455] Строли график зависимости значений ФК параметров от индивидуальной массы тела на стадии А и стадии В (первая доза) для исследования любых потенциальных взаимосвязей (фиг. 16А–16С). На графиках зависимости AUC_{last} , $C_{\max}$ и периода полураспада от массы линия линейной регрессии имеет отрицательный наклон, позволяя предположить, что масса тела может играть роль в

экспозиции и накоплении BIVV009. Тем не менее, формальный ковариантный анализ влияния массы тела на экспозицию не проводили, поскольку выполнение такого анализа с использованием ограниченного числа субъектов, доступных на стадиях А и В (т. е. <50 субъектов), будет считаться ненадежным (см. Bonate, P.L. Pharmacokinetic). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation (Springer: New York, 2006)). Таким образом, данные графики следует рассматривать в качестве исследовательских, и может потребоваться дальнейшее исследование влияния дозы на предельные значения диапазона массы.

[0456] Фармакодинамика: на стадии А у всех субъектов была нормальная активность СР на исходном уровне (плацебо $95\pm 10\%$; BIVV009 $97\pm 14\%$). Однократная инфузия BIVV009 в дозах 3; 10; 30; 60 и 100 мг/кг подавляла активность СР на > 90% в течение 1 ч после начала инфузии (фиг. 17А). Продолжительность подавления сохранялась пропорционально дозе от 8 ч (3 мг/кг) до 14 суток (100 мг/кг). Активность СР вернулась к базовым уровням в течение 2 недель, тогда как в группе, получавшей дозу 100 мг/кг, не наблюдали обратного изменения, и в группе, получавшей 60 мг/кг, наблюдали только частичный возврат.

[0457] На стадии В все субъекты имели нормальную активность СР на исходном уровне (плацебо $99\pm 7\%$; BIVV009 $94\pm 18\%$). Однократная инфузия BIVV009 (30 и 60 мг/кг) значительно подавляла активность СР на > 95% менее чем через 1 ч после начала инфузии. Многократные инфузии подавляли активность СР на $\geq 90\%$ почти у всех субъектов (фиг. 17В). Активность классического пути не полностью вернулась к исходному уровню в группе, получавшей 30 мг/кг BIVV009 через 2 недели после последней инфузии (фиг. 17В). В то же время средняя активность СР все еще была <5% в группе с дозой 60 мг/кг. Среди субъектов, получавших препарат в дозе 30 мг/кг, один субъект имел уровни активности до введения дозы 102, 67 и 24% через 7, 14 и 21 суток соответственно, что указывает на более быстрое обратное изменение активности СР, чем у других субъектов. Однако BIVV009 быстро подавлял активность СР (<1 ч) на > 95% по сравнению с исходным уровнем у этого субъекта, и подавление продолжалось в течение, по меньшей мере, 5 суток (фиг. 17С).

[0458] Фармакокинетические/фармакодинамические корреляции BIVV009 и активности СР. На основании исследовательских анализов было выявлено почти максимальное снижение активности СР для

обоих уровней доз на стадии В, во многом аналогичное снижению, наблюдаемому при сходных уровнях доз на стадиях А и В (сутки 0) и не было никакой задержки в ФД (результаты сохранены в файле). В результате, индивидуальные концентрации BIVV009 в сыворотке и активность СР были сопоставлены по времени, и отношение ФК/ФД было моделировано с использованием ингибирующей модели $E_{\max}$, как показано ниже.

$$E = E_0 - \frac{I_{\max} \times C^H}{C^H + IC_{50}^H}$$

[0459] Где E_0 представляет базовую линию, $I_{\max}$ – максимальное ингибирование, C – концентрация BIVV009, IC_{50} – концентрация, связанная с 50% максимального эффекта, и H представляет коэффициент Хилла (также называемый гамма, параметр, используемый для описания сигмоидности). Взаимосвязь между сывороточными концентрациями BIVV009 и активностью СР представлена на фиг. 3А, в то время как параметры, полученные с помощью ингибирующей модели $E_{\max}$, представлены в таблице 9. Наблюдали выраженную зависимость концентрация–эффект для снижения активности СР в сыворотке. На основании ингибирующей модели $E_{\max}$ максимальный процент ингибирования ($I_{\max}$) BIVV009 на активность СР составил 90,2%, где 50% снижение активности СР прогнозировали для концентрации BIVV009 6,2 мкг/мл. Концентрация BIVV009, связанная с 90% снижением активности СР (IC_{90}), составила 15,5 мкг/мл. Очень низкое значение IC_{50} в сочетании с параметром Хилла, равным 2,4, свидетельствует об очень высокой связи концентрация–эффект, и что концентрации BIVV009 выше 100 мкг/мл были достаточными для поддержания почти максимального снижения активности СР и предотвращения нелинейной ФК.

Таблица 7

ФК/ФД параметры BIVV009 и СР активность – стадии А и В

Параметр	Значение (RSE%)
$I_{\max}$ (%)	90,2 (1,1)
IC_{50} (МКГ/МЛ)	6,2 (27,5)
E_0 (%)	94,8 (1,1)
H	

$I_{\max}$: максимальное ингибирование, IC_{50} : концентрация, вызывающая 50% максимальный эффект, E_0 : значение в исходном периоде, H : коэффициент Хилла

[0460] Иммуногенность: на стадии А было восемь субъектов (17%), десять субъектов (21%) и восемнадцать субъектов (38%) с образцами, которые давали положительный результат в скрининговом анализе на сутки 0, на сутки 7, и на сутки 14 соответственно. Проводили подтверждающие анализы и определяли абсолютные концентрации ADA для испытуемых субъектов, которые давали реакции в скрининговых анализах. На сутки 7 был один субъект с подтвержденной, положительной реакцией на ADA (42 нг/мл), но у которого также положительный, но неподтвержденный результат на ADA был установлен до введения первой дозы BIVV009. На сутки 14 был другой субъект с подтвержденным, положительным результатом ADA (28 нг/мл).

[0461] На стадии В было два субъекта (13%), два субъекта (13%), один субъект (7%) и четыре субъекта (27%) с реакцией на ADA на сутки 0, сутки 7, сутки 21 и сутки 35 соответственно. Реакция на антитела против препарата была положительной у 1 из 4 субъектов (25%), получавших плацебо, и у 4 из 12 субъектов (33%), получавших BIVV009, которые все получали 30 мг/кг BIVV009. Был один субъект с подтвержденными ADA, у которого была положительная реакция и подтвержденный результат на ADA уже на сутки 0 (0 нг/мл), т.е. до введения первой дозы BIVV009.

Обсуждение

[0462] В данном, впервые проведенном клиническом исследовании на людях, основной целью было охарактеризовать профиль безопасности/переносимости BIVV009 у здоровых добровольцев. Инфузии в дозе до 100 мг/кг BIVV009 хорошо переносились у сорока восьми пациентов, и серьезных или тяжелых неблагоприятных событий не наблюдали. Важно отметить, что хотя ингибирование комплемента повышает риск развития инвазивной бактериальной инфекции (см. Dmytrijuk, A. et al., Oncologist 13: 993–1000 (2008)), никаких системных бактериальных инфекций не наблюдали в течение всего периода исследования, вероятно, потому, что BIVV009 за счет своего механизма действия не оказывает влияния на функцию альтернативного пути и лектинового пути, и все участники были вакцинированы против инкапсулированных бактериальных патогенов до введения дозы. Еще одна теоретический вопрос может быть экстраполирован из редких случаев дефицитов или мутаций у человека в классических компонентах пути, включая C1s (Dmytrijuk, A. et al. (2008)). В данном исследовании никаких неблагоприятных событий SLE не

наблюдали у субъектов, которым вводили BIVV009, что согласуется с данными о том, что уровни обычно ассоциированных серологических маркеров SLE, включая анти-dsDNA, анти-ANA и циркулирующие иммунные комплексы, не изменялись при лечении BIVV009. Таким образом, краткосрочное фармакологическое ингибирование C1s, по-видимому, не увеличивает риск развития SLE. Для оценки этого риска при длительном лечении потребуются более масштабные и длительные клинические испытания.

[0463] Значение $C_{\max}$ BIVV009 было пропорционально дозе в диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг. Однако средняя экспозиция (AUC) BIVV009 увеличивалась в большей степени, чем пропорционально дозе в более низком диапазоне доз (от 3 до 30 мг/кг) и примерно пропорционально дозе при более высоких уровнях доз (от 60 до 100 мг/кг). В диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг среднее значение $t_{1/2}$ варьировалось от 19 до 132 ч и увеличивалось с повышением уровня доз. Нелинейная элиминация BIVV009 была отчетливо видна при концентрациях ниже примерно 100 мкг/мл. Такое нелинейное «поведение» препарата предполагает потенциальную мишень-опосредованную элиминацию, которая обычно проявляется в более низких концентрациях, как ранее сообщалось для других моноклональных антител (см. Mold D.R. & Sweeney K.R., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 10: 84–96 (2007)). Поскольку линейный компонент был доминирующим в более высоких дозах, то прогноз терапевтических концентраций в крови может быть более точным. После повторного еженедельного дозирования средняя общая экспозиция BIVV009 увеличилась несколько в большей степени, чем пропорционально дозе. Низкие концентрации также повышались при повторном введении, что указывает на некоторое накопление BIVV009 у здоровых добровольцев. Дозы BIVV009 1 мг/кг или ниже оказывали незначительное влияние на активность СР, тогда как полное ингибирование, определяемое по активности СР < 10%, было достигнуто у всех субъектов, которые получали дозу BIVV009 3 мг/кг или выше. Полное ингибирование активности СР сохранялось < 4 суток, > 7 суток и > 14 суток при низких (3, 10 мг/кг), средних (30, 60 мг/кг) и высоких (100 мг/кг) дозах соответственно. Таким образом, длительность ингибирования СР, по-видимому, зависит от дозы. Данные также показывают, что BIVV009 ингибирует активность СР в очень низких дозах, хотя и в течение короткого периода времени. Ингибирующая модель $I_{\max}$ подтвердила очень высокую связь концентрация–эффект (параметр

Хилла 2,4), в то время как концентрация BIVV009, вызывающая 90-процентное снижение активности СР (IC_{90}), составила 15,5 мкг/мл. Многократные инфузии в дозе 60 мг/кг BIVV009 приводили к полному и последовательному подавлению активности СР в течение более 14 суток после последней инфузии. В противоположность, активность СР почти полностью менялась противоположным образом в группе с дозой 30 мг/кг (81% от исходного уровня) в то же время. Следовательно, доза 60 мг/кг или выше в сочетании с различными интервалами дозирования может обеспечить длительное ингибирование СР, возможно, более подходящее для клинической практики. У пациентов, получавших еженедельную дозу 30 мг/кг BIVV009, средняя активность СР до введения дозы была несколько выше по сравнению с пациентами, получавшими еженедельную дозу 60 мг/кг. Это было вызвано значительно более высокой минимальной активностью СР у одного субъекта в группе 30 мг/кг, который также реагировал в скрининге и подтверждающем анализе на ADA в начале стадии В, до получения BIVV009. Хотя предварительно образовавшиеся ADA предположительно оказывали некоторое влияние на индивидуальный ФК и ФД профиль, доза 30 мг/кг BIVV009 была все еще достаточной, чтобы вызвать быстрое и устойчивое подавление активности СР без каких-либо клинических проявлений. Это может указывать на то, что BIVV009 сохраняет большую часть своей ингибирующей активности без проявления видимых побочных эффектов, даже если имеет место ADA. Ни у одного из участников не было подтверждено наличие ADA в на стадии В. На стадии А у двух пациентов появились ADA в ответ на введение BIVV009 (группа с дозой 10 мг/кг и 60 мг/кг).

[0464] Несмотря на то, что не были проведены специфические тесты для характеристики нейтрализующей активности ADA, оба субъекта имели сходную активность СР в сравнении с другими субъектами в их когортах, и концентрации ADA (42 нг/мл и 28 нг/мл) были в 500–1000 раз ниже, чем уровни лекарственного препарата, необходимые для проявления ФД эффекта, что предполагает отсутствие клинически значимого ингибирования функциональной активности BIVV009. Положительная реакция на ADA, составляющая 6% на стадии А и 8% на стадии В, сопоставима с частотой ADA, о которой сообщалось в других исследованиях с терапевтическими антителами (Baker M.P. et al., Self Nonspecific, 1: 314–22 (2010)). Настоящее испытание предоставляет обязательные данные о безопасности, ФК и ФД BIVV009, но также имеются и

ограничения. Важно признать, что хотя пациенты с BP, AMP, WAIHA или CAD имеют один и тот же лежащий в основе эффекторный путь, могут иметь место различия в отношении безопасности, ФК и ФД. Поскольку доказательство концепции должно быть получено на целевой популяции, то использовали интегрированный дизайн протокола, который включал продолжающееся исследование пациентов с BP, AMP, WAIHA или CAD (Derhaschnig U. et al., Orphanet J. Rare Dis., 11:134 (2016)). В целом, BIVV009 имел хороший профиль безопасности и предсказуемые и согласованные ФК и ФД у здоровых добровольцев.

Пример 5

Дозы BIVV009 для исследований в фазе 3

[0465] С учетом очень высокой взаимосвязи ФК/ФД (эффект «все или ничего») BIVV009, наблюдаемой в концентрациях примерно 20 мкг/мл (IC_{90}), и быстрый клиренс за счет мишень-опосредованного распределения препарата (TMDD), наблюдаемого в концентрациях < примерно 100 мкг/мл, то доза и режим дозирования BIVV009 были адаптированы для поддержания минимальных уровней BIVV009 выше 100 мкг/мл для предупреждения резкого скачка гемолиза у пациентов с CAgD.

[0466] Популяционную ФК модель BIVV009 использовали для определения подходящего режима дозирования для исследований в фазе 3 у пациентов с болезнью холодовых агглютининов (CAgD). Ранее разработанная популяционная ФК модель с использованием нормальных здоровых добровольцев была обновлена с целью включения соответствующих данных от всех субъектов со стадии А, В и С исследования BIVV009-01, доступных данных из фрагмента персональной программы с конкретным пациентом (NPP) исследования BIVV009-01, и данных по многократным дозам из исследования BIVV009-02. Было изучено влияние ковариат, включая массу тела и статус заболевания, на межиндивидуальную вариабельность в ФК BIVV009.

[0467] Моделирование выбранных фиксированных доз, комбинаций фиксированных доз и режимов доз, скорректированных с учетом массы тела, проводили с использованием предполагаемого распределения массы тела (фиг. 18) в исследовании фазы 3 и основывалось на 631 пациенте с CAgD (среднее значение (SD) = 77,0 (19,7) кг, медиана (мин-макс) = 74,8 (40,6-163,3) кг), которые были извлечены из базы данных электронных медицинских карт и заявок США.

[0468] Результаты моделирования показали, что одна фиксированная доза или одна доза, скорректированная на массу тела, не обеспечивают адекватного охвата всех субъектов (данные не показаны) с соответствующими коэффициентами безопасности по ожидаемому распределению массы тела у пациентов с CAgD. Следовательно, предлагается многоуровневый подход с постоянной дозой, основанный на пороговых значениях массы тела, с дозой 6,5 г для субъектов с массой тела <75 кг и дозой 7,5 г для субъектов с массой тела ≥ 75 кг. Дозы должны вводиться раз в неделю для первых двух доз, и затем раз в две недели. Пороговое значение массы тела 75 кг было выбрано на основании ожидаемого распределения массы тела у пациентов с CAgD со средней массой 74,8 кг.

[0469] Моделирование показывает, что предлагаемый режим дозирования, как ожидается, обеспечит адекватную экспозицию BIVV009 во всем диапазоне значений массы тела, чтобы избежать TMDD, при этом примерно 6,2% от общей популяции пациентов, по прогнозам, попадают ниже критического порогового значения 100 мкг/мл (таблица 8).

Таблица 8						
Прогнозируемая средняя минимальная концентрация (95% интервал прогнозирования (PI)) и доля пациентов с CAgD с концентрациями ниже 100 мкг/мл и 20 мкг/мл (n=50; 200 повторов) с использованием предложенных распределений массы тела						
Режим введения*	Группа по массе тела	Среднее значение концентрации (мкг/мл)	ниже 90% PI	выше 90% PI	Средний % ниже 100 мкг/мл (90% PI)	Средний % ниже 20 мкг/мл (90% PI)
6,5 г <75 кг, 7,5 г ≥ 75 кг	< 75 кг	1260	169	2920	4,1 (0,0–11,5)	3,2 (0,0–9,5)
	≥ 75 кг	665	28,1	1670	8,3 (0,0–18,2)	4,7 (0,0–11,6)
	Все	907	55,8	2500	6,2 (2,0–	4,0 (0,0–8,0)

					12,0)	
--	--	--	--	--	-------	--

* Кратность введения: раз в неделю × 2, затем введение раз в две недели

[0470] Процент субъектов, подверженных риску TMDD (т.е. концентрации BIVV009 <100 мкг/мл), составлял 4,1% для субъектов с массой тела <75 кг, и был немного выше на уровне 8,3% для субъектов с массой тела ≥75 кг. Только 4% от общей популяции пациентов попадут ниже порога 20 мкг/мл, необходимого для поддержания эффективности. На фиг. 19 показаны профили моделируемых концентраций в зависимости от времени (медиана и 90% интервалы прогнозирования (PI)) для предлагаемого режима дозирования у пациентов с CAgD.

[0471] Значения экспозиции для предлагаемого режима дозирования поддерживают адекватные пределы безопасности с учетом результатов 6-месячных исследований по GLP на обезьянах cynomolgus, в которых была установлена NOAEL, равная 180 мг/кг раз в неделю. Исходя из прогнозируемых экспозиций для предлагаемого режима дозирования, $C_{\max}$ и AUC в стационарном состоянии имеют примерно 4-кратный запас безопасности по сравнению с указанным исследованием хронической токсичности (таблица 9).

Таблица 9

Коэффициенты безопасности для $C_{\max}$ и AUC в стационарном состоянии с учетом NOAEL у обезьян Cynomolgus

	Обезьяны cynomolgus	Пациенты с моделированной CAgD		
Доза	180 мг/кг раз в неделю	Многоуровневое дозирование*		Коэффициент безопасности и
$C_{\max}$ в стационарном состоянии (мкг/мл)	11700 (5380)	< 75 кг	2830 (910,4)	4,13
		≥75 кг	2430 (652,8)	4,81
		Все	2630 (817,7)	4,45
AUC в стационарном состоянии	2060000 (966000)	< 75 кг	636000 (288220,8)	3,24
		≥75 кг	425000	4,85

состоянии (мкг•ч/мл)			(172871,3)	
		Все	531000	3,88
		Все	(260320,0)	

$C_{\max}$ и AUC в стационарном состоянии представлены в виде среднего значения (SD)

*Доза: 6,5 г для субъектов с массой тела < 75 кг; 7,5 г для субъектов с массой тела ≥ 75 г. Кратность дозирования: раз в неделю $\times$ 2, затем введение раз в две недели

[0472] В заключении, можно констатировать, что предлагаемый многоуровневый режим дозирования с постоянной дозой должен поддерживать целевые минимальные концентрации > 100 мкг/мл примерно у 94% пациентов с САgD для предупреждения резкого скачка гемолиза при одновременном обеспечении достаточного коэффициента безопасности с учетом NOAEL, наблюдаемой на обезьянах cynomolgus.

Пример 6

Безопасность, переносимость и эффективность введения BIVV009 у пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов, которые недавно перенесли трансфузию

[0473] В данном примере представлено основное, открытое, многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности гуманизованного анти-C1s-эстераза-антитела (BIVV009) у пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов (САgD), которые недавно перенесли трансфузию. Исследование состоит из двух стадий: стадия А и стадия В.

[0474] Основными целями данного исследования являются: (i) определение того, увеличивает ли введение BIVV009 уровни гемоглобина (Hgb) ≥ 2 г/дл от исходного уровня или до ≥ 12 г/дл и устраняет необходимость в трансфузии во время лечения пациентов с первичной САgD, которые недавно перенесли трансфузию (стадия А) и (ii) оценка долгосрочной безопасности и переносимости BIVV009 у пациентов с первичной САgD (стадия В).

[0475] Вторичные цели для стадии А в данном исследовании включают: (i) оценку влияния BIVV009 на клинические события и лабораторные показатели, связанные с гемолизом и анемией, у пациентов с первичной САgD; (ii) оценку влияния BIVV009 на качество жизни (QOL) у пациентов с первичной САgD; и (iii) оценку общей безопасности и переносимости BIVV009 у пациентов с первичной САgD. Вторичная цель для стадии В в данном

исследовании состоит в том, чтобы исследовать длительность ответа во время долгосрочного лечения BIVV009 у пациентов с первичной CAgD.

[0476] Исследовательские цели (стадия А) включают: (i) оценку влияния BIVV009 на специфические осложнения CAgD; (ii) оценку влияния BIVV009 на некоторые связанные с заболеванием биомаркеры у пациентов с первичной CAgD; и (iii) оценку фармакокинетики BIVV009.

Таблица 10

Группы и варианты лечения

Группы	Назначенное лечение
Опытный препарат: BIVV009 Стадия А: Участники получают фиксированную дозу в целом 6,5–7,5 г BIVV009 внутривенной инфузией (в/в) на сутки 0, 7, и затем раз в 14 суток до недели 25 Стадия В: Участники со стадии А получают фиксированную дозу 6,5–7,5 г BIVV009 внутривенной инфузией (в/в) раз в две недели, начиная с недели 27 и продолжая до 1 года	Препарат: BIVV009 (18 мг/мл)

Конечные точки

Первичная конечная точка:

[0477] Первичной конечной точкой эффективности является уровень респондеров. Пациент считается респондером, если он или она не получали трансфузии с недели 5 по неделю 26 (ЕОТ) и не получали лечение CAgD помимо того, что было разрешено протоколом. Кроме того, уровень Hgb у пациента должен соответствовать одному из следующих критериев: (i) уровень Hgb $\geq$ 12 г/дл в конечной точке оценки лечения (определяется как среднее значение на неделях 23, 25 и 26); или (ii) увеличение Hgb $\geq$ 2 г/дл от исходного уровня (определяемого как последнее значение Hgb до введения первой дозы исследуемого препарата) в конечной точке оценки лечения.

[0478] Первичная конечная точка оценивается на неделе 26

(окончание лечения).

Вторичные конечные точки:

[0479] Вторичные конечные точки включают следующее:

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем билирубина (исключая пациентов с синдромом Жильбера) в конечной точке оценки лечения (среднее значение на неделе 23, 25 и 26).
- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем качества жизни, оцениваемое по Опроснику функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) – Шкала оценки утомляемости в конечной точке оценки лечения.
- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем активности лактатдегидрогеназы (LDH) в конечной точке оценки лечения.
- Количество трансфузий и количество единиц после первых 5 недель введения исследуемого препарата.
- Среднее изменение Hgb от исходного уровня в конечной точке оценки лечения.

[0480] Вышеуказанные вторичные конечные точки оцениваются на неделе 26 (окончание лечения).

[0481] Все пациенты получают стандартное лечение по окончании их участия в этом исследовании.

Включение в исследование

Критерии включения:

- Взрослые мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет на скрининге.
- Масса тела ≥ 39 кг на скрининге.
- Подтвержденный диагноз первичной cAgD на основе следующих критериев: (a) хронический гемолиз; (b) положительный результат полиспецифического прямого антиглобулинового теста (DAT); (c) моноспецифические DAT, высоко положительные на C3d; (d) титр холодовых агглютининов ≥ 64 при 4°C; (e) IgG DAT $\leq 1+$; и (f) отсутствие явных злокачественных заболеваний.
- Наличие в истории болезни, по меньшей мере, одной документированной трансфузии в течение 6 месяцев после включения в исследование.
- Уровень гемоглобина $\leq 10,0$ г/дл.
- Уровень билирубина выше нормального референсного диапазона.
- Уровень ферритина в пределах нормальных референсных диапазонов, если только он не выходит за пределы нормального

диапазона и не признан исследователем (или назначенным лицом) клинически значимым.

- Наличие одного или более из следующих признаков или симптомов, связанных с САgD, в течение 3 месяцев после скрининга: (a) симптоматическая анемия, определяемая как (i) утомляемость, (ii) слабость, (iii) одышка, (iv) сердцебиение (например, учащенное сердцебиение), (v) головокружение и/или (vi) боль в грудной области; (b) акроцианоз; (c) синдром Рейно; (d) гемоглобинурия; (e) блокирование симптомов со стороны кровеносной системы; и/или (f) серьезное неблагоприятное сосудистое событие (включая тромбоз).

- Биопсия костного мозга в течение 6 месяцев после скрининга без явных признаков лимфопролиферативного заболевания или других гематологических злокачественных заболеваний. Дополнительная биопсия костного мозга потребуется, если предыдущий анализ костного мозга будет расценен Спонсором как неподходящий для анализа.

- Вакцинация против инкапсулированных бактериальных патогенов (*Neisseria meningitis*, *Meningitis B*, *Haemophilus influenza* и *Streptococcus pneumoniae*) в течение 5 лет до включения в программу.

Критерии исключения:

- Синдром холодовых агглютининов, вторичный относительно инфекции, ревматологического заболевания или активного гематологического злокачественного заболевания.

- Клинически значимая инфекция любого вида в течение месяца, предшествующего включению в исследование (например, активный гепатит С, пневмония).

- Клинический диагноз системной красной волчанки (SLE) или других аутоиммунных нарушений с антинуклеарными антителами при скрининге.

- Положительные результаты в панели тестов на гепатит (включая поверхностный антиген вируса гепатита В и/или антитело к вирусу гепатита С) до или во время скрининга.

- Положительные антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) при скрининге.

- Лечение монотерапией ритуксимабом в течение 3 месяцев или комбинированной терапией ритуксимабом (например, с бендамустином, флударабином, ибрутинибом или цитотоксическими препаратами) в течение 6 месяцев до включения в исследование.

- Одновременное лечение кортикостероидами, отличными от стабильной суточной дозы, эквивалентной ≤ 10 мг/день преднизона в течение предшествующих 3 месяцев.
- Дефицит эритропоэтина. Одновременное лечение эритропоэтином разрешено, если пациент находился на стабильной дозе в течение предшествующих 3 месяцев.
- Одновременное применение препаратов железа, если пациент не принимал стабильную дозу в течение, по меньшей мере, 4 недель.
- Клинически значимый диагноз в истории болезни или текущее хроническое заболевание, которое может поставить под угрозу безопасность участника или поставить под угрозу качество данных, полученных в результате его/ее участия в этом исследовании (как определено исследователем [или назначенным лицом]) при скрининге.
- Одновременное лечение другими экспериментальными препаратами или участие в другом клиническом испытании с любым исследуемым препаратом в течение 30 суток или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, до начала лечения.
- Женщины, которые беременны, кормят грудью или, если они имеют репродуктивный потенциал, считаются потенциально ненадежными в отношении практики контрацепции.

Пример 7

Безопасность, переносимость и эффективность применения BIVV009 у пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов без недавней трансфузии

[0482] В данном примере представлено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности гуманизированного анти-C1s-эстераза-антитела (BIVV009) у пациентов с первичной болезнью холодовых агглютининов (CAgD), которые недавно не получали трансфузии. Это исследование также состоит из двух стадий: стадия А и стадия В.

[0483] Основными целями данного исследования являются: (i) определение того, увеличивает ли введение BIVV009 уровни гемоглобина (Hgb) $\geq 1,5$ г/ и устраняет необходимость в трансфузии во время лечения пациентов с первичной CAgD, которые недавно перенесли трансфузию (стадия А) и (ii) оценка долгосрочной безопасности и переносимости BIVV009 у пациентов с

первичной CAgD (стадия В).

[0484] Вторичные цели для стадии А в данном исследовании включают: (i) оценку влияния BIVV009 на клинические события и лабораторные показатели, связанные с гемолизом и анемией, у пациентов с первичной CAgD; (ii) оценку влияния BIVV009 на специфические осложнения CAgD; и (iii) оценку влияния BIVV009 на качество жизни (QOL) у пациентов с первичной CAgD. Вторичная цель для стадии В в данном исследовании состоит в том, чтобы исследовать длительность ответа во время долгосрочного лечения BIVV009 у пациентов с первичной CAgD.

Таблица 11

Группы и варианты лечения

Группы	Группы
Опытный препарат: BIVV009 Контроль: плацебо Стадия А Участники получают фиксированную дозу в целом 6,5–7,5 г BIVV009 внутривенной инфузией (в/в) на сутки 0, 7, и затем раз в 14 суток до недели 25 Стадия В: Участники из стадии А получают фиксированную дозу 6,5–7,5 г BIVV009 внутривенной инфузией (в/в) раз в две недели, начиная с недели 27 и продолжая до 1 года	Препарат: BIVV009 (18 мг/мл) или плацебо

Конечные точки

Основная конечная точка:

[0485] Первичной конечной точкой эффективности является уровень респондеров. Пациент считается респондером, если он или она не получали трансфузии с недели 5 по неделю 26 (т.е. окончание лечения, ЕОТ) и не получали лечение CAgD помимо того, что было разрешено протоколом. Кроме того, уровень Hgb у пациента должен соответствовать одному из следующих критериев: увеличение Hgb $\geq 1,5$ г/дл от исходного периода (определяется как последнее значение Hgb до введения первой дозы исследуемого препарата) в конечной точке оценки лечения (определяемой как

среднее значение за неделю 23, 25 и 26).

[0486] Первичная конечная точка будет оценена на неделе 26 (окончание лечения).

Вторичные конечные точки:

[0487] Вторичные конечные точки эффективности для стадии А исследования включают следующее:

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем Hgb в конечной точке оценки лечения (средние значения на неделе 23, 25 и 26).

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем билирубина (исключая пациентов с синдромом Жильбера) в конечной точке оценки лечения.

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем качества жизни, оцениваемое по Опроснику функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) – Шкала оценки утомляемости в конечной точке оценки лечения.

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем активности лактатдегидрогеназы (LDH) в конечной точке оценки лечения.

- Заболеваемость симптоматической анемией на ЕОТ.

[0488] На стадии В исследования оцениваются следующие параметры активности заболевания для определения вторичных конечных точек эффективности: гемоглобин; билирубин (общий); оценка качества жизни (FACIT-утомляемость, EQ-5D-5L, SF-12 и шкала PGIC); LDH; необходимость в трансфузии; и гаптоглобин. Вышеуказанные вторичные конечные точки оцениваются на неделе 23, 25 и 26.

[0489] Все пациенты получают стандартное лечение по окончании их участия в данном исследовании.

Включение в исследование

[0490] Критерии включения аналогичны критериям включения в Примере 6. Дополнительные критерии включения:

- Адекватный внутривенный доступ.

- Если это женщина, то она должна быть в постменопаузе, хирургически стерилизованной или должна быть проведена стерилизация (≥ 3 месяца до скрининга) и согласна продолжать использовать одни и те же высокоэффективные методы контроля рождаемости на протяжении всего исследования и в течение 6 недель после введения последней дозы исследуемого препарата.

- Мужчины должны быть хирургически стерилизованными в

течение не менее 90 суток или в случае, если они являются сексуально активными с женщинами-партнерами с детородным потенциалом, то последние должны согласиться использовать высокоэффективную контрацепцию с суток 0 до недели 6 после введения последней дозы исследуемого препарата.

- Способность понимать и давать информированное согласие.
- Способность выполнять требования исследования и выполнять полную последовательность процедур, связанных с протоколом.

Критерии исключения такие же, как критерии исключения в примере 6.

Пример 8

BIVV009 ослабляет отложение комплемента у пациентов с буллезным пемфигоидом

[0491] В данном примере показано, что анти-C1s-антитело по настоящему изобретению ингибировало или полностью устраняло отложение C3c и C3d, связанное с буллезным пемфигоидом (BP).

[0492] Первый эксперимент проводили *in vitro*. У 47 пациентов с буллезным пемфигоидом отбирали образцы сыворотки. Сыворотку от нормальных здоровых субъектов использовали в качестве контроля. Образцы анализировали на наличие циркулирующих IgG аутоантител (характерных для пациентов с буллезным пемфигоидом) и отложение C3c с использованием непрямого иммунофлуоресцентного анализа на (IIF) на субстрате пищевода обезьяны.

[0493] Вкратце, образцы пациентов инкубировали с субстратом пищевода обезьяны согласно известным методикам. Затем образцы флуоресцентно окрашивали на наличие компонента C3c комплемента и визуализировали под флуоресцентным микроскопом. Положительное флуоресцентное окрашивание указывает, что C3c откладывается на поверхности клеток. Результаты показаны на фиг. 20А-2.

[0494] 19 из 47 образцов (40%) демонстрировали положительное окрашивание на C3c. Как показано на фиг. 20А, отложение C3c на ткани пищевода обезьяны детектировали, когда сыворотки от пациентов с BP инкубировали со срезами ткани пищевода обезьяны. Однако инкубация того же образца сыворотки с анти-C1s-антителом, содержащим последовательность варибельной области легкой цепи, показанную в SEQ ID NO: 7, и последовательность варибельной области тяжелой цепи, показанную в SEQ ID NO: 8, приводила к почти полному ингибированию отложения C3c, по данным IIF на пищеводе обезьяны (фиг. 20В).

[0495] Результаты второго опыта показали, что это антитело ингибирует отложение компонента C3d комплемента в дермально-эпидермальном соединении в биопсийных образцах человека. В рамках исследования фазы 1b (описанного ниже в примере 9) пациентов с буллезным пемфигоидом лечили анти-C1s-антителом BIVV009. Восемь пациентов согласились на биопсию кожи, которую проводили до и во время лечения BIVV009. Из восьми пациентов у пяти пациентов было отмечено отложение комплемента C3d в дермально-эпидермальном соединении до начала лечения BIVV009 (фиг. 21A). Однако во время лечения BIVV009 флуоресцентное окрашивание на C3d почти полностью отсутствовало, показывая, что BIVV009 ингибировало отложение комплемента C3d (фиг. 21B). Однако после лечения BIVV009 флуоресцентное окрашивание на C3d вновь имело место, что указывает на разрешение отложения C3d (фиг. 21C).

Пример 9

Лечение пациентов с умеренно-тяжелым буллезным пемфигоидом

[0496] Эффективную дозу анти-C1s-антитела (например, BIVV009) вводят субъектам, имеющим ВР. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) представляет дозу 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозу 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводят несколько доз, то интервал дозирования может составлять две недели (введение один раз в две недели).

Пример 10

Лечение пациентов с мультифокальной моторной нейропатией (MMN)

[0497] Эффективную дозу анти-C1s-антитела (например, BIVV009) вводят субъектам, имеющим MMN. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) представляет дозу 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозу 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводят несколько доз, то интервал дозирования может составлять две недели (введение один раз в две недели).

Пример 11

Лечение пациентов с хронической воспалительной

демиелинизирующей полинейропатией (CIDP)

[0498] Эффективную дозу анти-C1s-антитела (например, BIVV009) вводят субъектам, имеющим CIDP. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) представляет дозу 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозу 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводят несколько доз, то интервал дозирования может составлять две недели (введение один раз в две недели).

Пример 12**Лечение пациентов с миастенией гравис (MG)**

[0499] Эффективную дозу анти-C1s-антитела (например, BIVV009) вводят субъектам, имеющим MG. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) представляет дозу 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозу 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводят несколько доз, то интервал дозирования может составлять две недели (введение один раз в две недели).

Пример 13**Лечение пациентов с нейромиелиитом зрительного нерва (NMO)**

[0500] Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет вводиться субъектам, имеющим NMO. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет дозой 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозой 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела испытуемых субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводятся несколько доз, то интервал между дозами может составлять две недели (один раз в две недели введения).

Пример 14**Лечение пациентов с системной красной волчанкой (SLE)**

[0501] Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет вводиться субъектам, имеющим SLE. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет дозой 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозой 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела

испытуемых субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводятся несколько доз, то интервал между дозами может составлять две недели (один раз в две недели введения).

Пример 15

Лечение пациентов с волчаночным нефритом (LN)

[0502] Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет вводиться субъектам, имеющим LN. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет дозой 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозой 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела испытуемых субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводятся несколько доз, то интервал между дозами может составлять две недели (один раз в две недели введения).

Пример 16

Лечение пациентов с мембранопролиферативным гломерулонефритом (MPGN)

[0503] Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет вводиться субъектам, имеющим MPGN. Эффективная доза анти-C1s-антитела (например, BIVV009) будет дозой 6,5 г (для пациентов с массой тела <75 кг) или дозой 7,5 г (для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), в зависимости от массы тела испытуемых субъектов в начале исследования (сутки 0). Субъекты могут получать однократную или многократные дозы в зависимости от хода лечения. Когда вводятся несколько доз, то интервал между дозами может составлять две недели (один раз в две недели введения).

[0504] Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть сделаны различные изменения и могут быть заменены на эквиваленты, не отступая от сущности и объема раскрытия. Кроме того, может быть сделано много модификаций для адаптации к конкретной ситуации, материала, состава вещества, процесса, стадии или стадии процесса, для цели, сущности и объема настоящего раскрытия. Предполагается, что все такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0505] Все публикации, патенты и патентные заявки,

раскрытые в данном документе, включены в качестве ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая анти-C1s-антитело, для применения в лечении опосредованного комплементом заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение эффективной дозы анти-C1s-антитела субъекту, где концентрация в сыворотке крови анти-C1s-антитела после введения составляет, по меньшей мере, примерно 20 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 25 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 30 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 35 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 40 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 45 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 50 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 55 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 60 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 65 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 70 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 75 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 80 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 85 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 90 мкг/мл, по меньшей мере, примерно 95 мкг/мл или, по меньшей мере, примерно 100 мкг/мл.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где эффективная доза составляет, по меньшей мере, примерно 4 г, по меньшей мере, примерно 5 г, по меньшей мере, примерно 6 г, по меньшей мере, примерно 7 г, по меньшей мере, примерно 8 г, по меньшей мере, примерно 9 г.

3. Фармацевтическая композиция для применения по п.2, где эффективная доза составляет примерно от 4 г до примерно 10 г, примерно от 5 г до примерно 9 г, примерно от 5 г до примерно 8 г, примерно от 6 г до примерно 8 г, примерно от 5,5 г до примерно 8,5 г, примерно от 6 г до примерно 8 г, примерно от 6,5 г до примерно 8 г, примерно от 6,5 г до примерно 7,5 г, примерно от 6 г до примерно 7,5 г и примерно от 7 г до примерно 7,5 г.

4. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где эффективная доза составляет, по меньшей мере, примерно 60 мг/кг, по меньшей мере, примерно 65 мг/кг, по меньшей мере, примерно 70 мг/кг, по меньшей мере, примерно 75 мг/кг, по меньшей мере, примерно 80 мг/кг, по меньшей мере, примерно 85 мг/кг, по меньшей мере, примерно 90 мг/кг, по меньшей мере, примерно 95 мг/кг, по меньшей мере, примерно 100 мг/кг, по меньшей мере, примерно 105 мг/кг, по меньшей мере, примерно 110 мг/кг, по меньшей мере, примерно 115 мг/кг, по меньшей мере, примерно 120 мг/кг, по меньшей мере, примерно 125 мг/кг, по меньшей мере, примерно 130 мг/кг, по меньшей мере, примерно 135 мг/кг, по

меньшей мере, примерно 140 мг/кг, по меньшей мере, примерно 145 мг/кг, по меньшей мере, примерно 150 мг/кг, по меньшей мере, примерно 155 мг/кг, по меньшей мере, примерно 160 мг/кг, по меньшей мере, примерно 165 мг/кг, по меньшей мере, примерно 170 мг/кг, по меньшей мере, примерно 175 мг/кг, по меньшей мере, примерно 180 мг/кг, по меньшей мере, примерно 185 мг/кг, по меньшей мере, примерно 190 мг/кг, по меньшей мере, примерно 195 мг/кг или, по меньшей мере, примерно 200 мг/кг.

5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-4, где анти-C1s-антитело повышает количество ретикулоцитов в крови субъекта.

6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-35, где анти-C1s-антитело повышает уровень гемоглобина у субъекта.

7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, где анти-C1s-антитело снижает процент C3d-положительных эритроцитов, например, в крови субъекта.

8. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7, где анти-C1s-антитело снижает уровень билирубина у субъекта, например, в крови.

9. Фармацевтическая композиция для применения по пп.1-8, где где анти-C1s-антитело содержит:

a) i) вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи (VL) содержит CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельная область тяжелой цепи (VH) содержит CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; или

b) i) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-L2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR-L3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR-H1, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-H2, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-H3, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

10. Фармацевтическая композиция для применения по пп.1-9, где анти-C1s-антитело включает:

a) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

b) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

c) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

d) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 15; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

e) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

f) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

g) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20;

h) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21;

i) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 18;

j) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH,

содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 19;

k) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20; или

l) область VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 17; и область VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21.

11. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-10, где анти-C1s-антитело содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

12. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-11, где анти-C1s-антитело выбрано из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, scFv и Fv.

13. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-12, где введение проводят посредством подкожного введения, внутривенного введения или внутримышечного введения.

14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-13, где опосредованное комплементом заболевание или расстройство выбрано из возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, анафилаксии, аргирофильной зернистой деменции, артрита (например, ревматоидного артрита), астмы, атеросклероза, атипичного гемолитико-уремического синдрома, аутоиммунных заболеваний, синдрома Барракера-Симонса, болезни Бехчета, амилоидной ангиопатии британского типа, буллезного пемфигоида, болезни Бюргера, C1q-нефропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, рака, катастрофического антифосфолипидного синдрома, церебральной амилоидной ангиопатии, болезни холодовых агглютининов (включая первичную болезнь холодовых агглютининов и вторичную болезнь холодовых агглютининов), кортикобазальной дегенерации, болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Крона, криоглобулинемического васкулита, деменции боксеров, деменции с тельцами Леви (DLB), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, дискоидной красной волчанки, синдрома Дауна, фокального сегментарного гломерулосклероза, формального расстройства мышления, лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции с

паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, лобно-височной лобарной дегенерации, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, синдрома Гийена-Барре, синдрома Галлервордена-Шпатца, гемолитико-уремического синдрома, наследственного ангионевротического отека, синдрома идиопатической пневмонии, болезней иммунных комплексов, миозита с тельцами включения, инфекционных заболеваний (например, заболеваний, вызванных бактериями (например, *Neisseria meningitidis* или *Streptococcus*), вирусами (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)) или другими инфекционными агентами), воспалительного заболевания, ишемически-реперфузионного повреждения, легкого когнитивного расстройства, иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ITP), дефицита кофактора молибдена (MoCD) типа А, мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) I, мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) II (болезнь плотного осадка), мембранозного нефрита, мультиинфарктной деменции, волчанки (например, системной красной волчанки (SLE)), гломерулонефрита, болезни Кавасаки, пемфигоида слизистых оболочек, рубцового пемфигоида, мультифокальной моторной нейропатии, рассеянного склероза, множественной системной атрофии, миастении гравис, инфаркта миокарда, миотонической дистрофии, нейромиеелита зрительного нерва, болезни Ниманна-Пика типа С, негуаманской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Паркинсона, болезни Паркинсона с деменцией, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, пемфигуса обыкновенного, болезни Пика, постэнцефалического паркинсонизма, полимиозита, церебральной амилоидной ангиопатии с отложением прионного белка, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего супрануклеарного паралича, псориаза, сепсиса, энтерогеморрагических *E. coli*, выделяющих шига-токсин (STEC)-HUS, атрофии мышц спины, инсульта, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, отторжения трансплантата, васкулита (например, ANCA-ассоциированного васкулита), гранулематоза Вегнера, серповидно-клеточной болезни, криоглобулинемии, смешанной криоглобулинемии, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, смешанной криоглобулинемии II типа, смешанной криоглобулинемии III типа, нефрита, лекарственной тромбоцитопении, волчаночного нефрита, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза, отсроченной

гемолитической реакции после трансфузии, синдрома геморрагической крапивницы или уртикарного васкулита, псевдофакической буллезной кератопатии и рефрактерности к тромбоцитам.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, где опосредованное компонентом заболевание или расстройство выбрано из мультифокальной двигательной нейропатии (MMN), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), миастении гравис (MG), нейромиеелита зрительного нерва (NMO), системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN).

ФИГ.1

Пациент	Диагноз	Продолжи- тельность заболевания	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Тромбо- эмболическая болезнь	Недавняя трансфузия в истории болезни
C1001	Первичная CAgD/ пост LPL	4	70	F	Стероиды, Бендамустин/Ритуксимаб	Тромбоз вен	2U 2014 4U 2015
C1002	Первичная CAgD	10	76	F	Стероиды, Ритуксимаб IVIG	Без лечения	4U 2014 2U до включения в исследование
C1003	Вторичная CAS / LPL	10	68	F	Стероиды	Без лечения	Никогда
C1004	Первичная CAgD	1	74	F	Стероиды Эритропозитин ранее и в исследовании	Инсульт	4U до включения в исследование
C1006	Первичная CAgD	4	70	F	Стероиды Азатиоприн	Без лечения	2U один раз в месяц
C1008	Первичная CAgD	1	76	F	Стероиды IVIG	Тромбоз вен	4U 2015
C1009	Вторичная CAS/ LPL	10	68	M	Без лечения	Без лечения	Никогда
C1010	Первичная CAgD Пост LPL	5	56	F	R-CVP, Ритуксимаб, Ритуксимаб/ Флударабин, Экулизумаб, R-ESHAP, Эритропозитин (в исследовании)	Без лечения	4U один раз в месяц
C1011	Смешанная AINA (IgG+2) Пост/LPL	12	76	M	Циклофосфамид, Азатиоприн, Микофенолат, Ритуксимаб, Бендамустин/Ритуксимаб, Экулизумаб	Без лечения	20U 2015 4U 2016
C1013	Вторичная CAS/ индолентная лимфома	3	59	F	Стероиды, Ритуксимаб	Без лечения	4U 2015

CAgD...первичная болезнь холодовых агглютининов, CAS...синдром холодовых агглютининов, LPL...лимфоплазматическая лимфома, LPL...возможная LPL, U...единицы эритроцитарной массы
Первичная CAgD означает без сопутствующей лимфомы, и вторичный CAS означает с сопутствующими клиническими признаками или изменениями костного мозга, характерными для лимфомы

ФИГ.2А

Исходный уровень	Hb	Reti	Bili	Hapto	LDH	C4	DAT
Единицы	г/дл	×10E9/л	мг/дл	мг/дл	Ед/л	мг/дл	титр
Номальные пределы	12-16	32-110	0-1,2	30-200	<250	0-40	<1:64
Пациент							
C1001	8,3	131	1,6	11	212	10,9	512
C1002	7,5	140	2,5	11	375	14,5	32~
C1003	7,9	133	0,9	11	537	7	2048
C1004	6,8	101	1,7	11	501	7	2048
C1006	7,7	171	3,8	11	371	7	2048
C1008	8,2	115	4,8	11	357	7	256
C1009	6,1		6,7	11	342	7	2048
C1010	7,6	136	2,2	11	506	20,4	2048
C1011	9,3	183	1,7	11	309	14,1	512
C1013	10,4	125	1,0	11	352	7	2048
Медиана	7,8	133	2,0	11,0	364,0	7,0	2048,0

2/39

Bili...билирубин; Hb...гемоглобин; hapto...гаптоглобин; DAT...прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса); LDH...лактатдегидрогеназа; NA...не доступно за счет агглютинации; Reti...ретикулоциты *пациент с дефицитом комплемента и 70% инфильтрацией костного мозга, чьи значения Hb были подвергнуты проверке до начала ибрутиниба для консервативного статистического сравнения; ~ титр холодных агглютининов составлял 1:64 во время скрининга

ФИГ.2В

Мин/Макс во время лечения	Hb макс.	Reti мин.	Bili мин.	Hapto макс.	LDH мин.	C4 макс.	DAT мин.
C1001	12,1	31	0,25	66,4	172	31,7	128
C1002	12,3	26	0,42	41,5	190	37,6	64
C1003	8,4*	71	0,7	11	441	7	2048
C1004	10,8	36	0,3	132	167	28,4	512
C1006	12,2	NA	0,8	11	238	25,2	2048
C1008	13,2	47	0,5	107	163	26,6	2048
C1009	9,8	NA	5,28	11	285	16,3	2048
C1010	11,6	76	0,64	11	316	42	2048
C1011	10,6	113	1	16,5	275	34,5	248
C1013	11,3	29	0,28	11	314	21,3	2048
Медиана	12,1	36	0,5	41,5	190,0	26,6	2048,0

3/39

Bili...билирубин; Hb...гемоглобин; hapto...гаптоглобин; DAT...прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса); LDH...лактатдегидрогеназа; NA...не доступно за счет агглютинации; Reti...ретикулоциты *пациент с дефицитом комплемента и 70% инфильтрацией костного мозга, чьи значения Hb были подвергнуты проверке до начала ибрутиниба для консервативного статистического сравнения; ~ титр холодных агглютининов составлял 1:64 во время скрининга

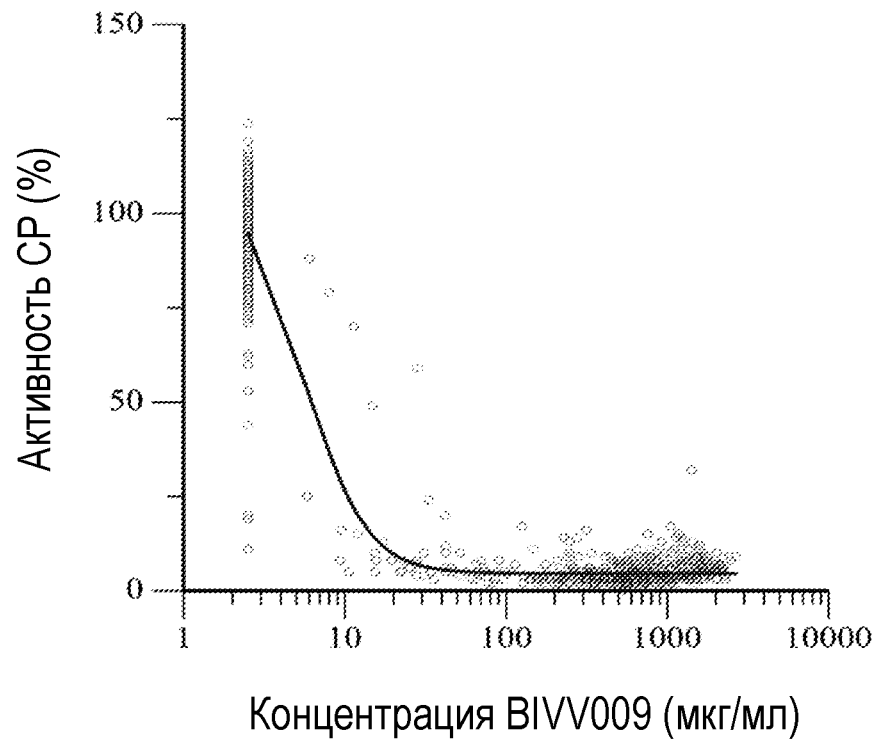
ФИГ.2С

Макс. изменение	Hb	Reti	Bili	Hapto	LDH	C4	DAT
C1001	3,8	-100	-1,4	55,4	-40	20,8	-384
C1002	4,8	-114	-2,1	30,5	-185	23,1	32
C1003	0,5	-62	-0,2	0,0	-96	0,0	0
C1004	4,0	-65	-1,4	121,0	-334	21,4	-1536
C1006	4,5	NA	-3,0	0,0	-133	18,2	0
C1008	5,0	-68	-4,3	96,0	-194	19,6	1792
C1009	3,7	NA	-1,4	0,0	-57	9,3	0
C1010	4,0	-60	-1,6	0,0	-190	21,6	0
C1011	1,3	-70	-0,7	5,5	-34	20,4	-264
C1013	0,9	-96	-0,7	0,0	-38	14,3	0
Медиана	3,9	-97	-1,5	30,5	-174	19,6	0

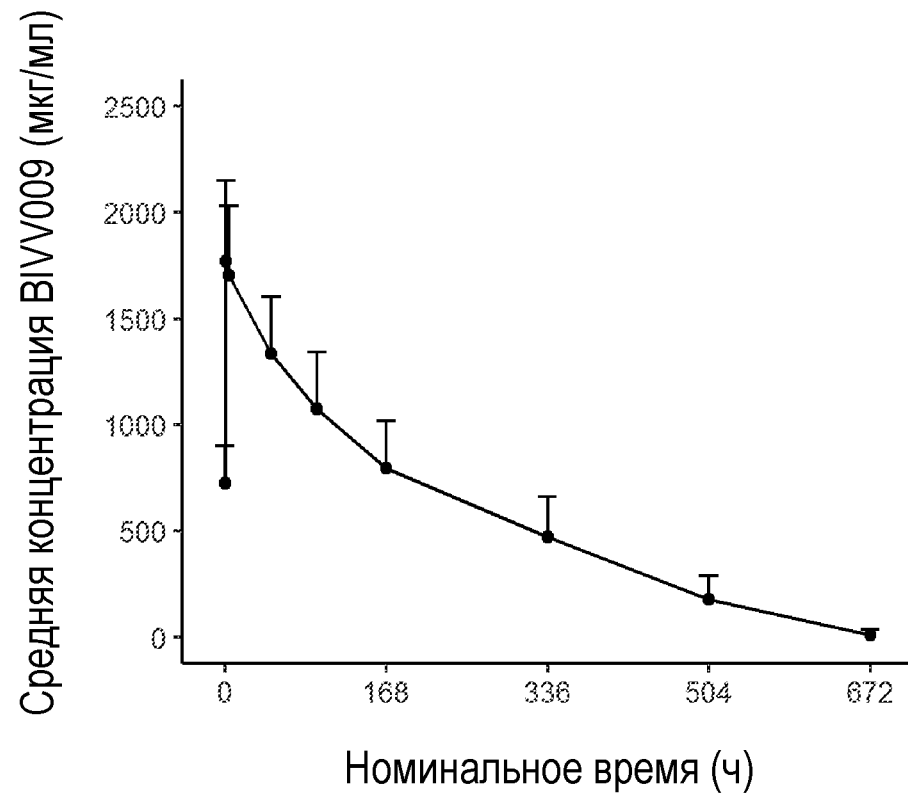
4/39

Bili...билирубин; Hb...гемоглобин; hapto...гаптоглобин; DAT...прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса); LDH...лактатдегидрогеназа; NA...не доступно за счет агглютинации; Reti...ретикулоциты *пациент с дефицитом комплемента и 70% инфильтрацией костного мозга, чьи значения Hb были подвергнуты проверке до начала ибрутиниба для консервативного статистического сравнения; ~ титр холодových агглютининов составлял 1:64 во время скрининга

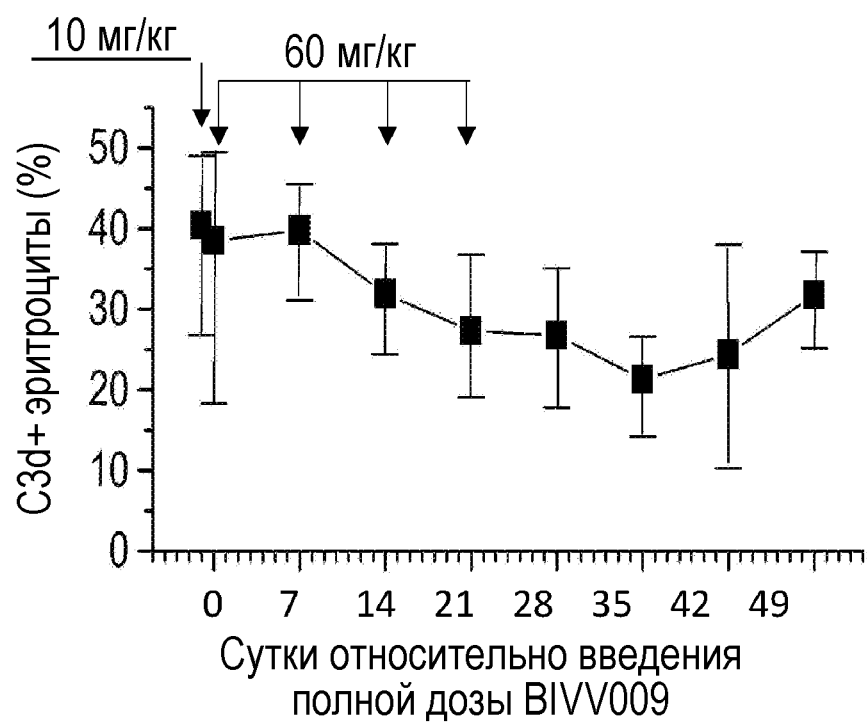
ФИГ.3А



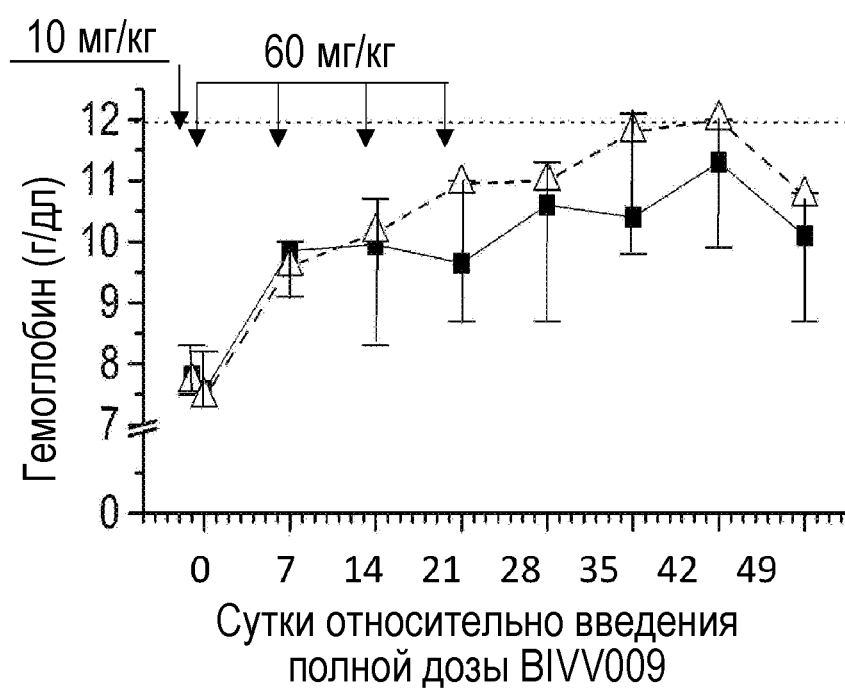
ФИГ.3В



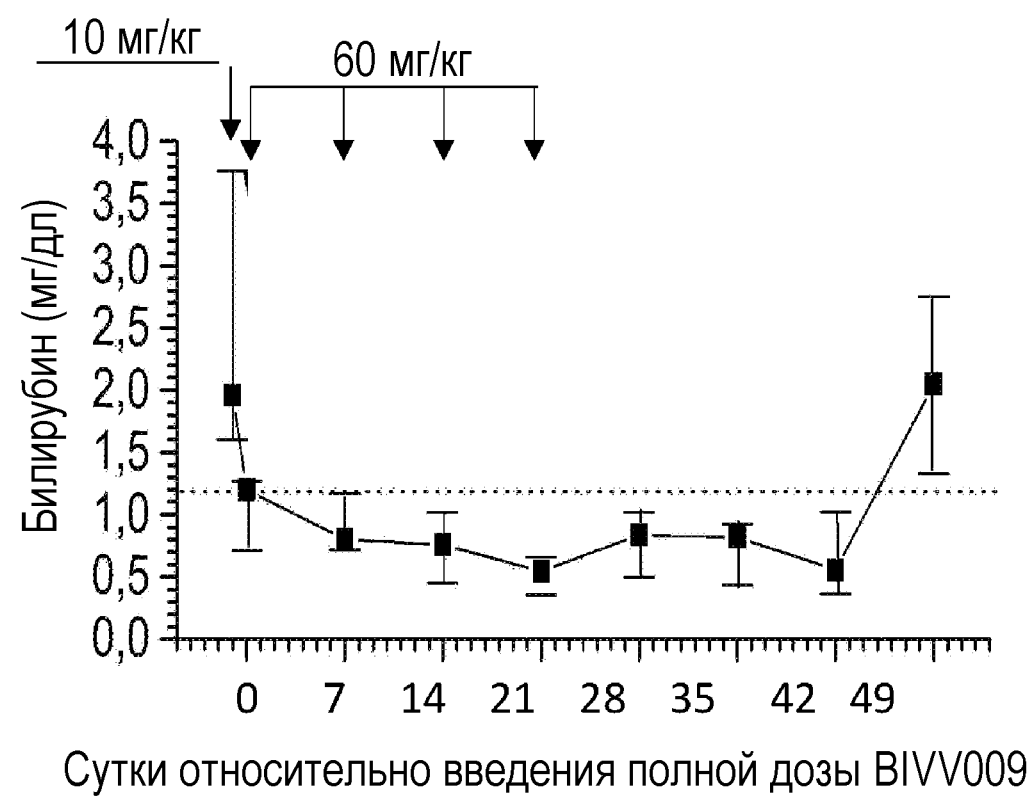
ФИГ.4А



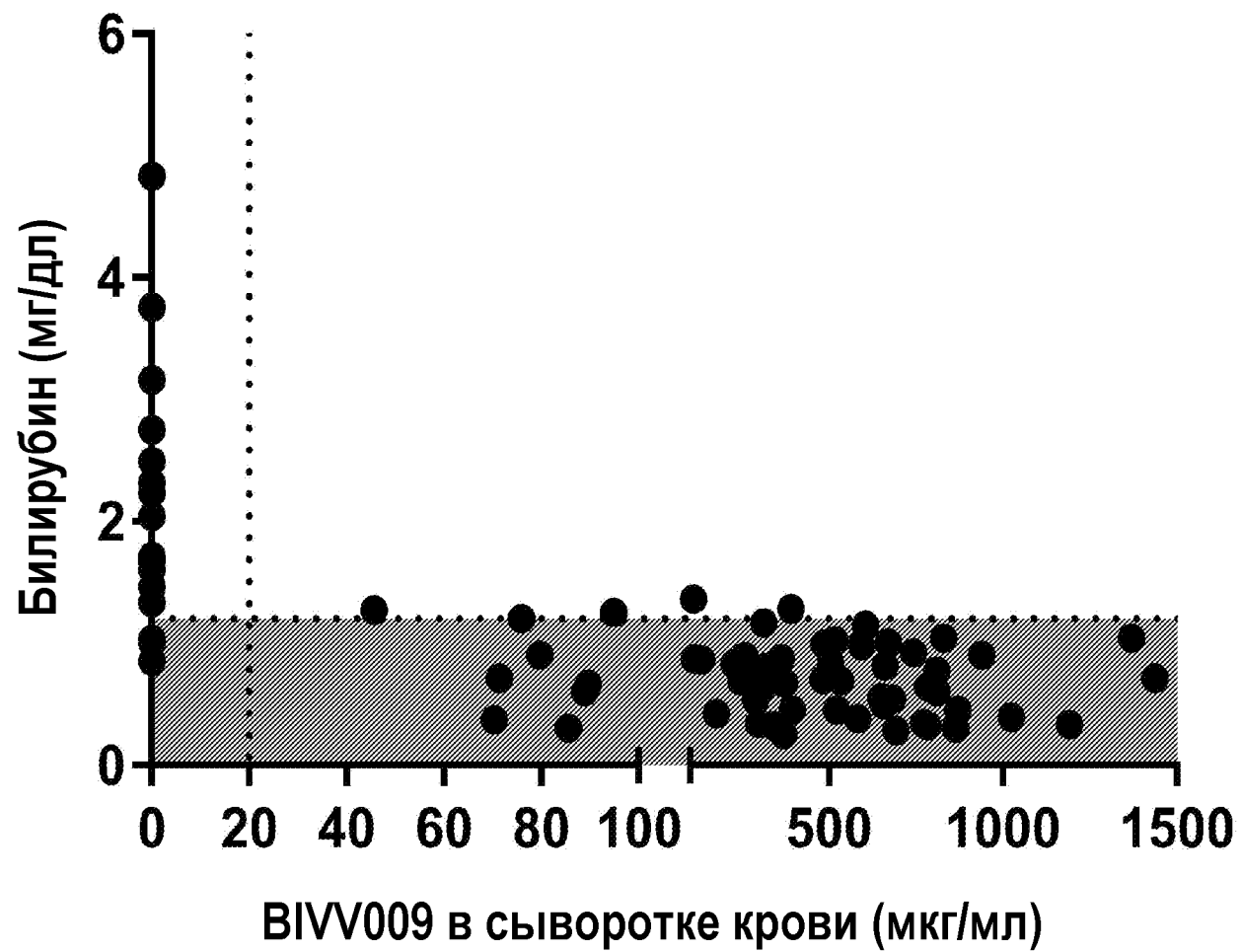
ФИГ.4В



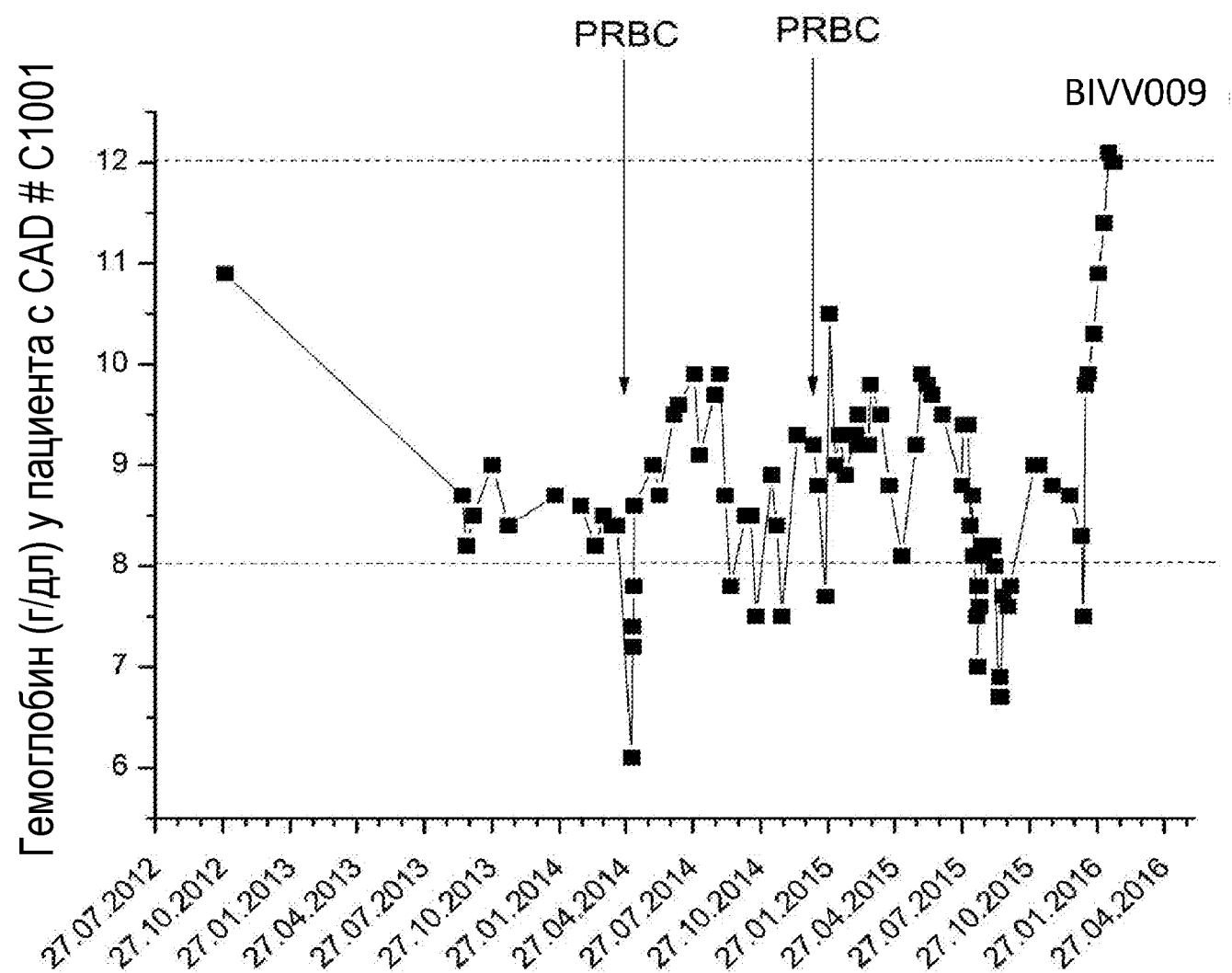
ФИГ.4С



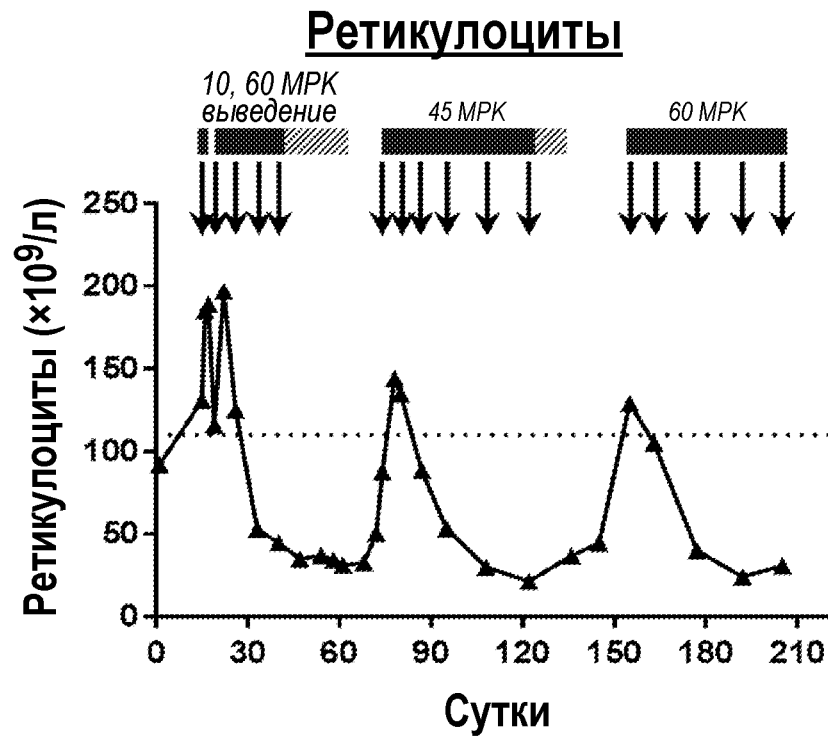
ФИГ.5



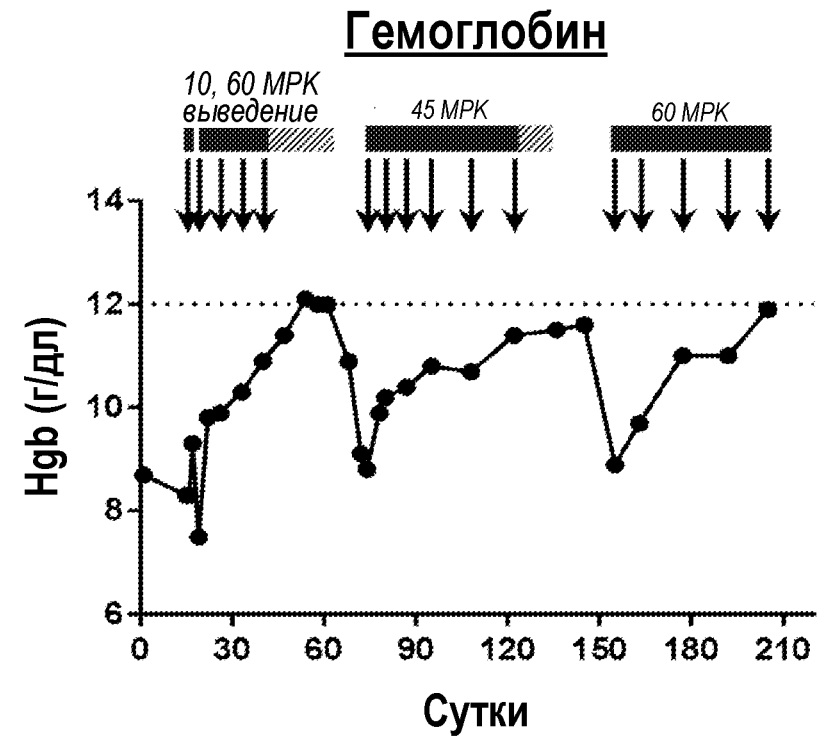
ФИГ.6



ФИГ.7А

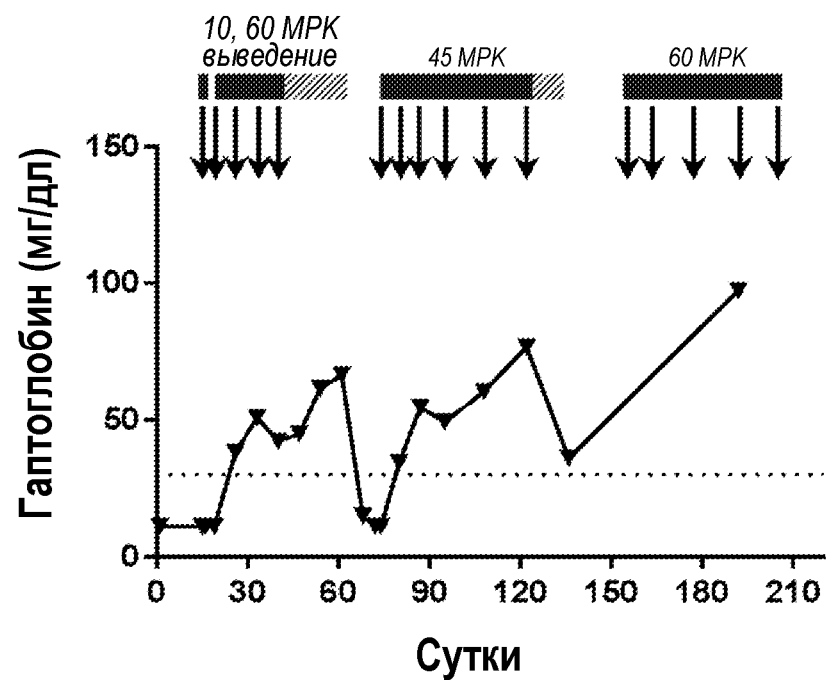


ФИГ.7В



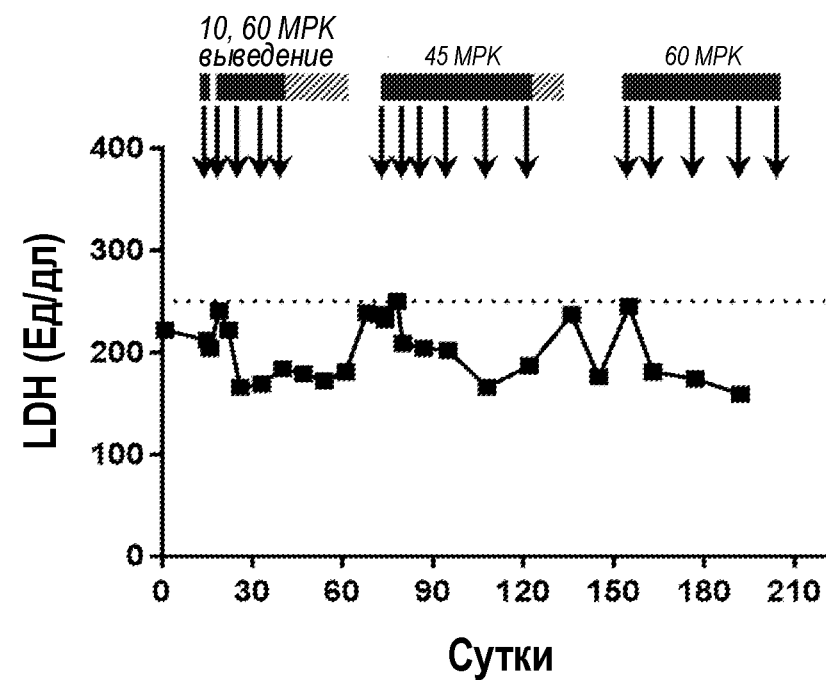
ФИГ.7С

Гаптоглобин

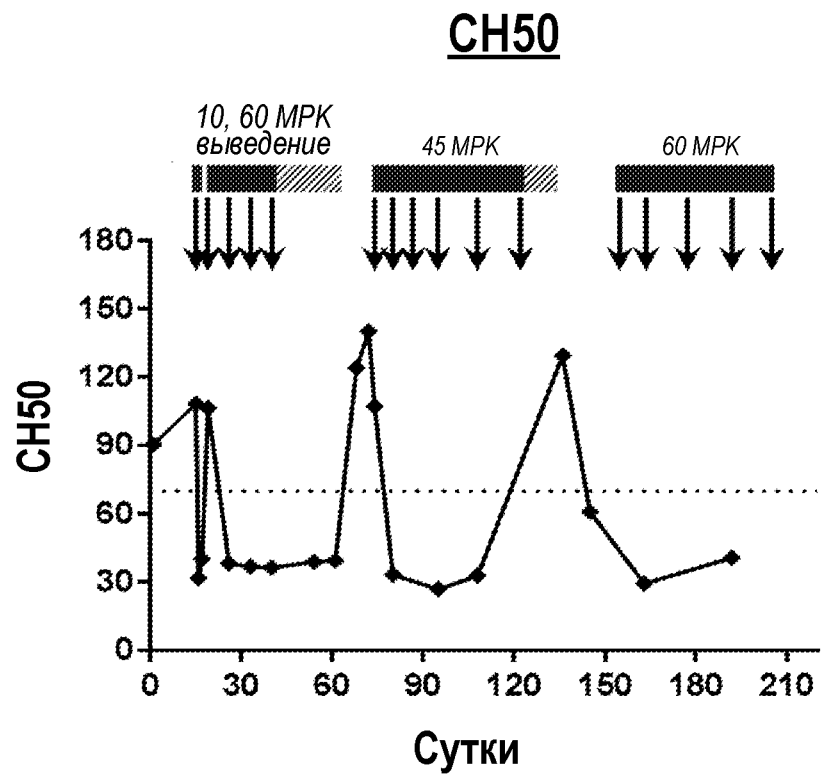


ФИГ.7D

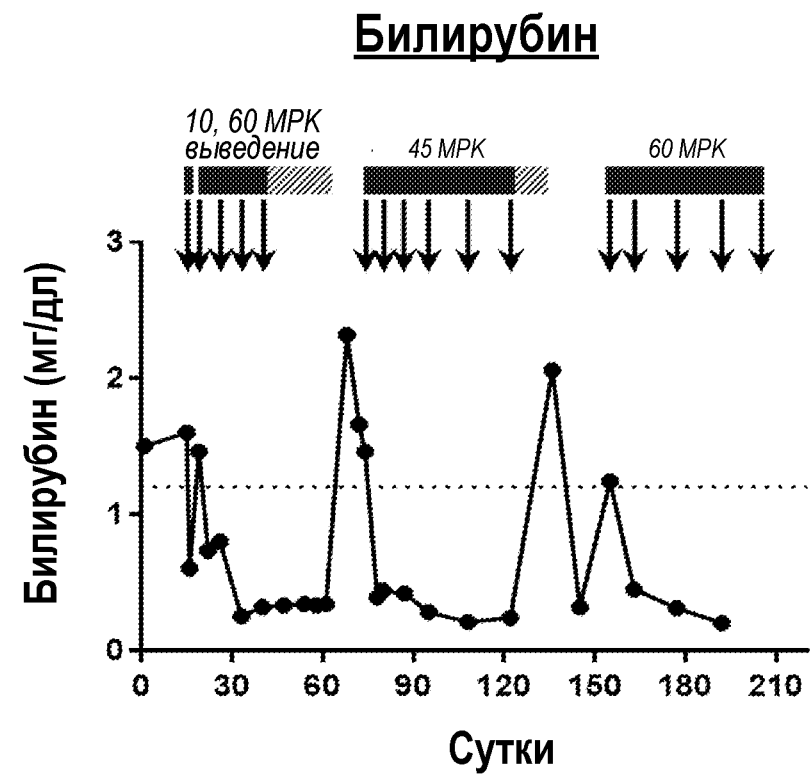
LDH



ФИГ.7Е



ФИГ.7F

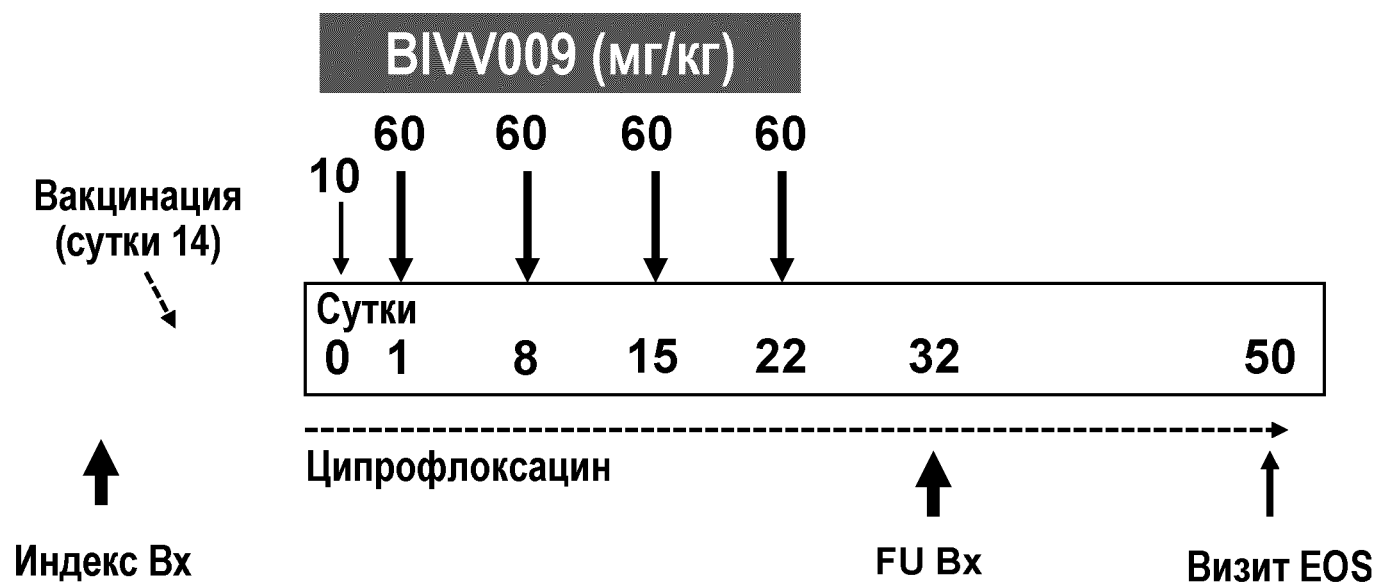


ФИГ.8

Протокол испытания BIVV009

10 реципиентов трансплантата почки

Позднее активное ABMR с наличием признаков DSA-индуцированной активации CP



ФИГ.9

ID пациента	Серотип	Соответствующий аллель HLA на SAFB	IgG MFI	C1q MFI	C3d MFI
C001	DR53	DRB4*01:01	10,302	20,554	807
C002 ^b	Cw15	C*15:02	1,541	20	59
C003	A24	A*24:03	976 ^c	295	77
C003	Cw12	C*12:03	1,949	382	34
C003	DQ2	DQA1*05:01, DQB1*02:01	2,234	5,527	104
C004	A31	A*31:01	1,089	9	34
C004	B44	B*44:03	974 ^c	14	38
C004	DR53	DRB4*01:03	15,167	15,963	6,778
C004	DQ5	DQA1*01:01, DQB1*05:01	13,827	13,472	6,601
C004	DQ8	DQA1*03:02, DQB1*03:02	11,774	14,746	6,722
C004	DP6	DPA1*02:01, DPB1*06:01	1,377	4	36
C005	Cw12	C*12:03	1,248	10	195
C005	DR51	DRB5*01:01	702 ^c	8	19
C006	A2	A*02:01	969 ^c	41	24
C006	A26	A*26:01	5,325	82	39
C006	B49	B*49:01	2,618	49	42
C007	A24	A*24:03	1,154	9	65
C007	B57	B*57:01	1,345	15	86
C007	Cw6	C*06:02	5,253	591	92
C007	Cw16	C*16:01	14,176	4,143	1,762
C008	DR52	DRB3*01:01	731 ^c	964	139
C008	DQ7	DQA1*05:03, DQB1*03:01	14,820	19,776	111
C009	DR53	DRB4*01:03	1,120	8	27
C009	DQ9	DQA1*02:01, DQB1*03:03	15,121	18,981	30
C010	DQ6	DQA1*01:03, DQB1*06:03	1,703	23	170

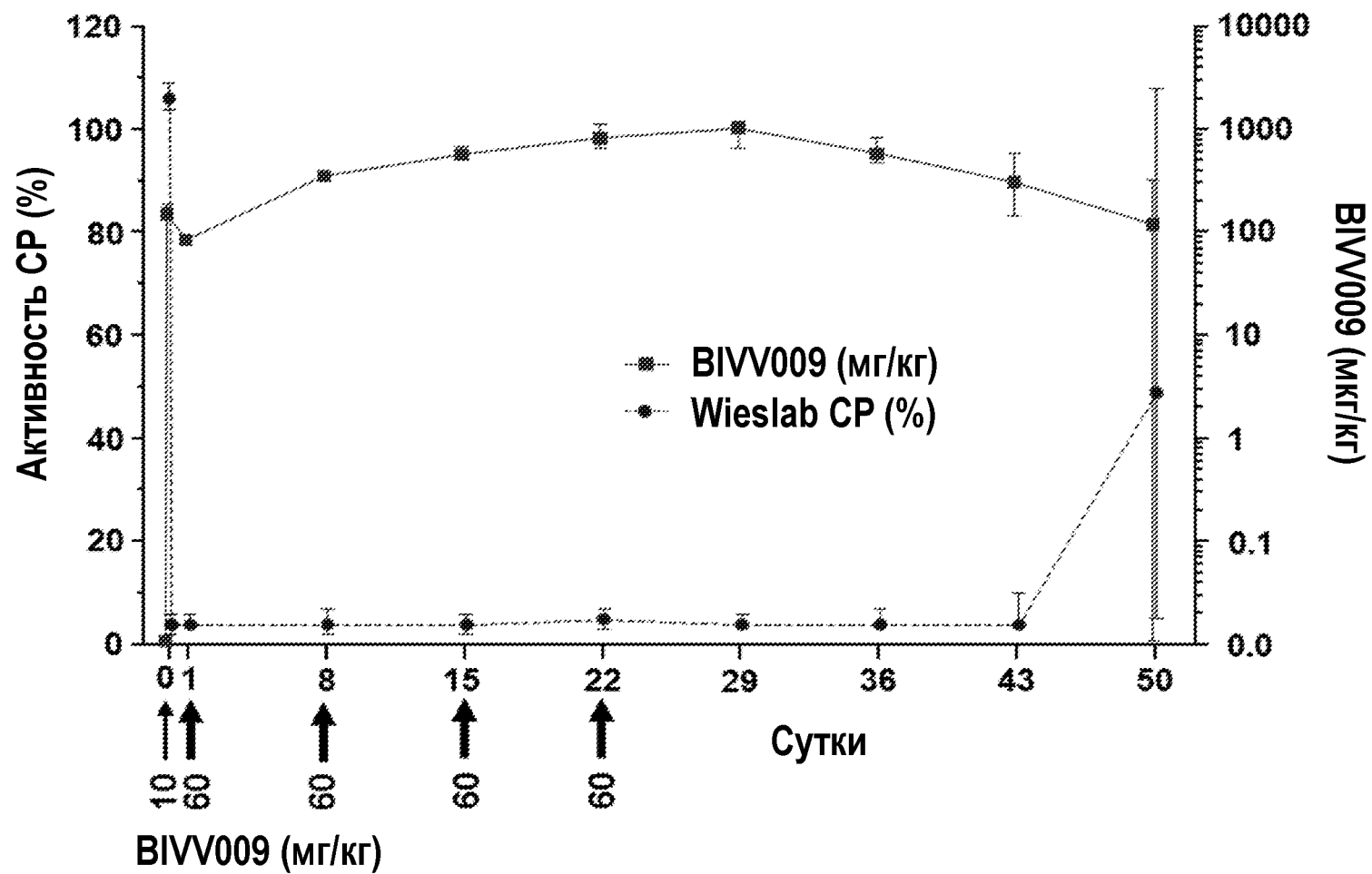
HLA, человеческий лейкоцитарный антиген; DSA, донор–специфическое антитело; MFI, средняя интенсивность флуоресценции

^aИммунодоминантные DSA выделены жирным шрифтом

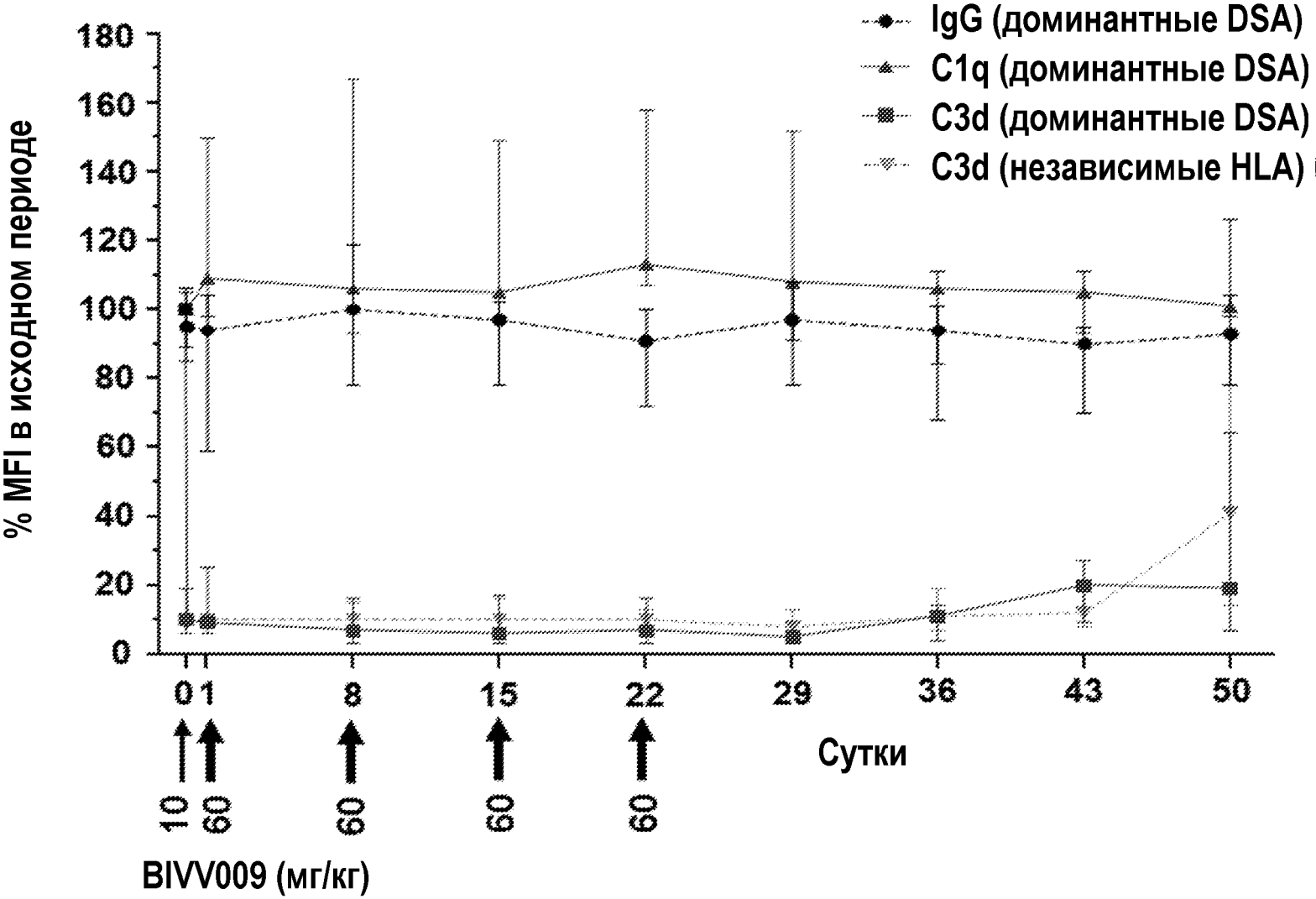
^bПациент C002 имел низкий уровень (IgG MFI<1,000) анти–A24 DSA с сильной фиксацией C3d (C3d MFI:552)

^cПять анти–HLA специфичностей, которые первоначально были положительными (MFI>1,000), на время индексной биопсии были ниже 1,000 MFI на сутки 0

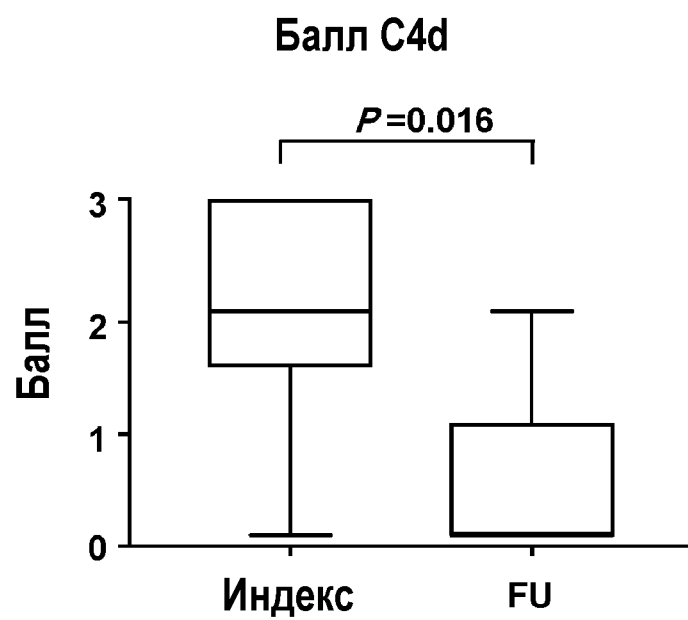
ФИГ.10А



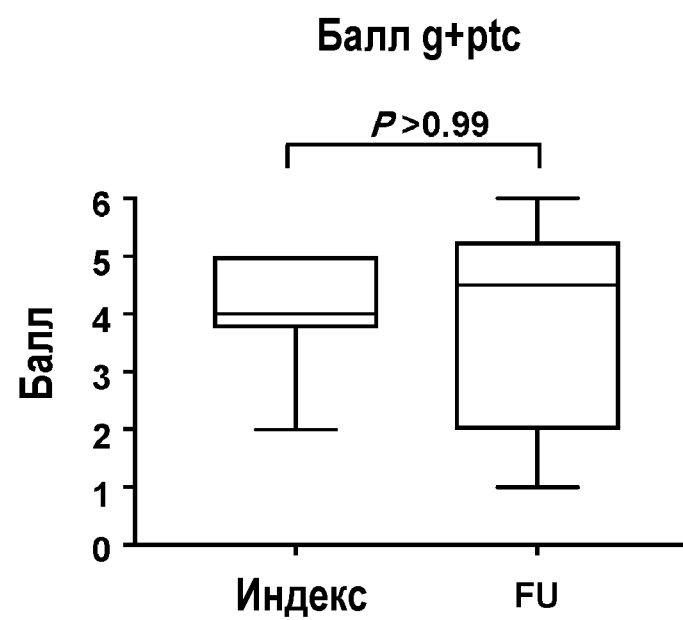
ФИГ.10В



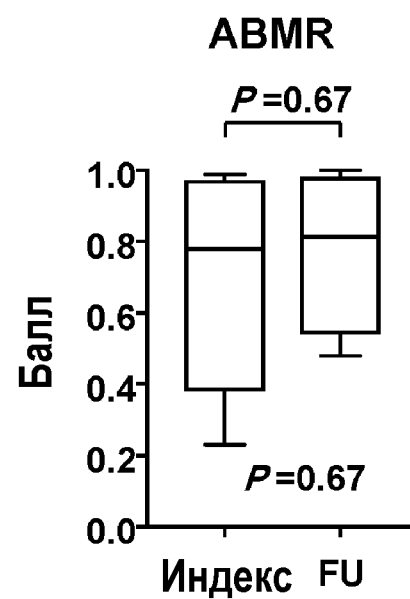
ФИГ.11А



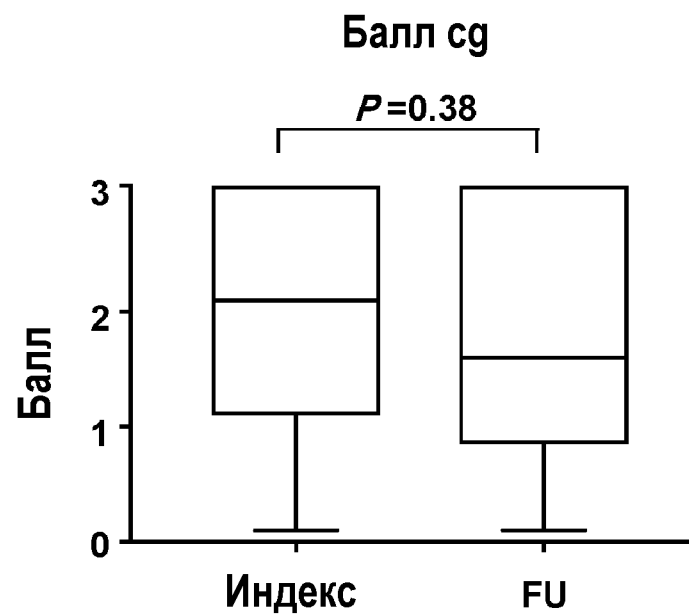
ФИГ.11В



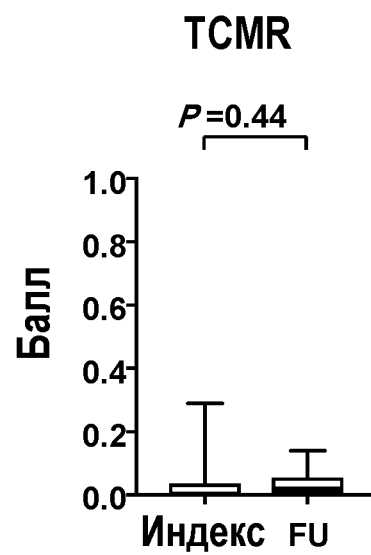
ФИГ.11С



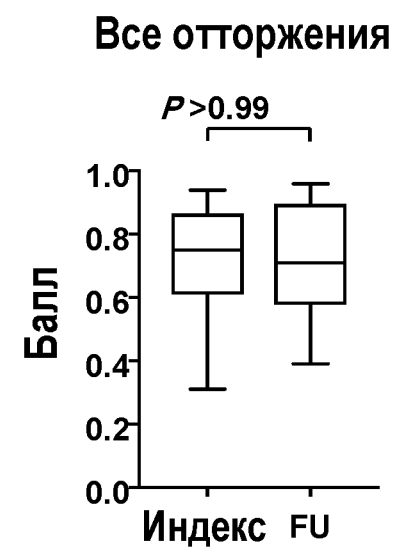
ФИГ.11D



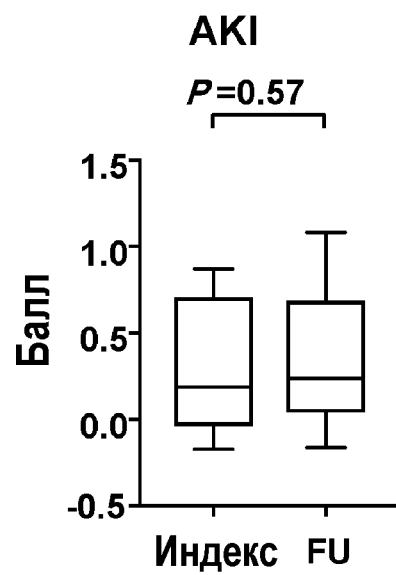
ФИГ.11Е



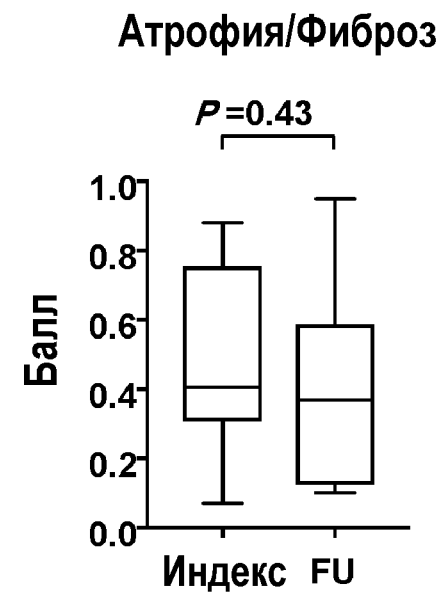
ФИГ.11F



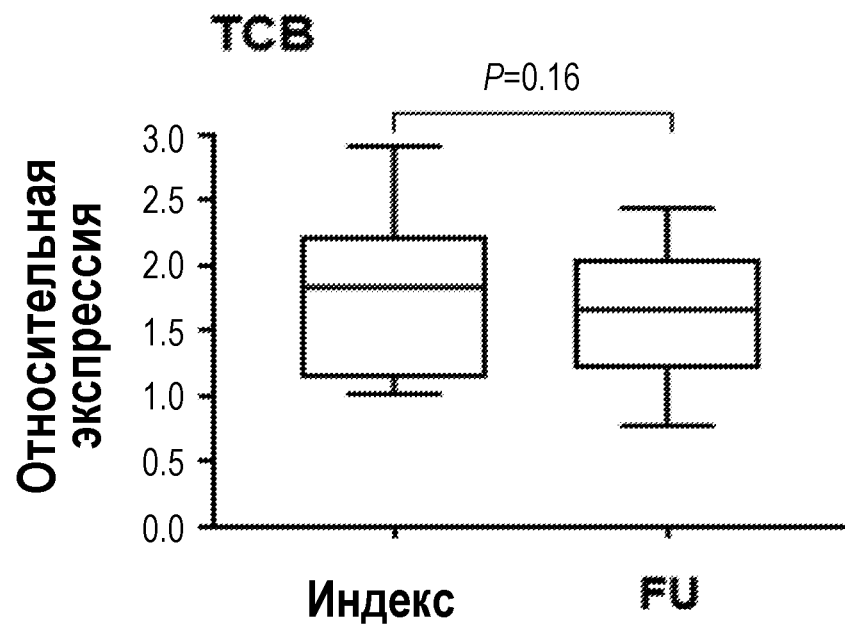
ФИГ.11Г



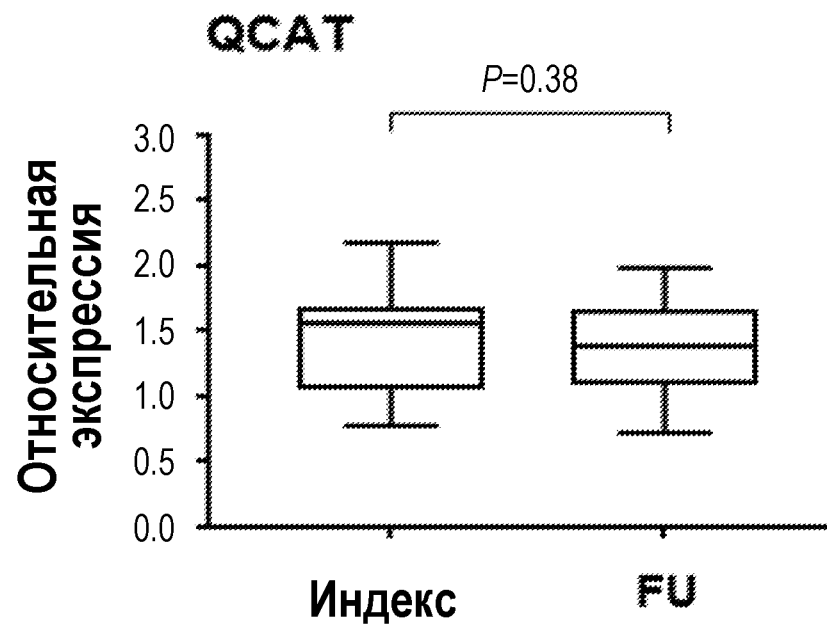
ФИГ.11Н



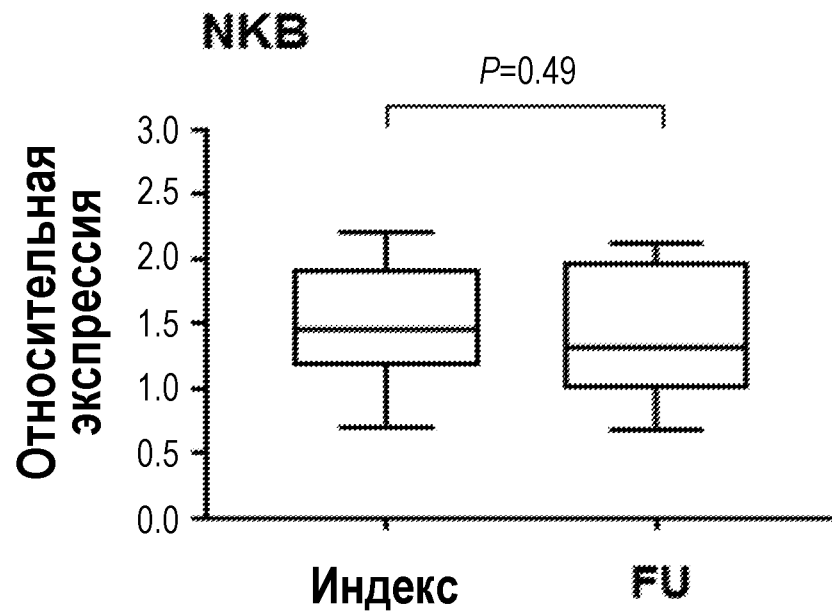
ФИГ.12А



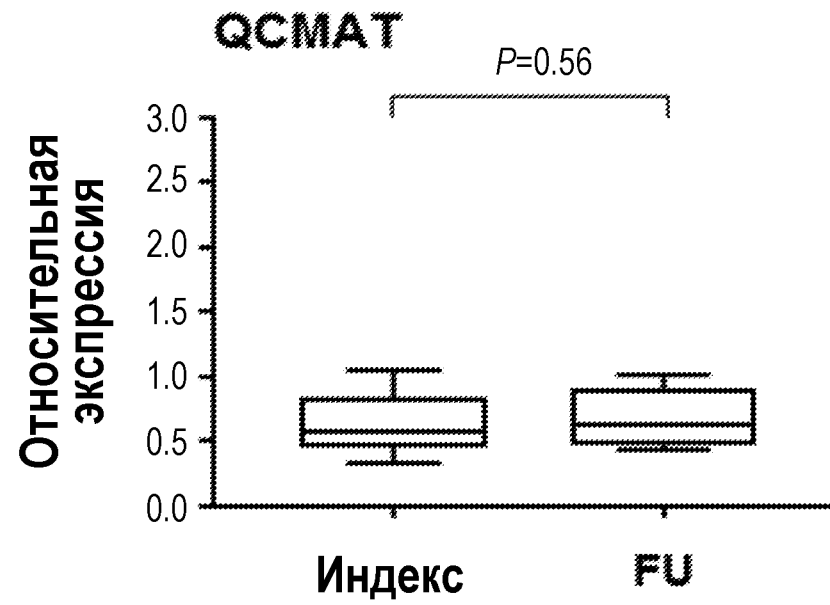
ФИГ.12В



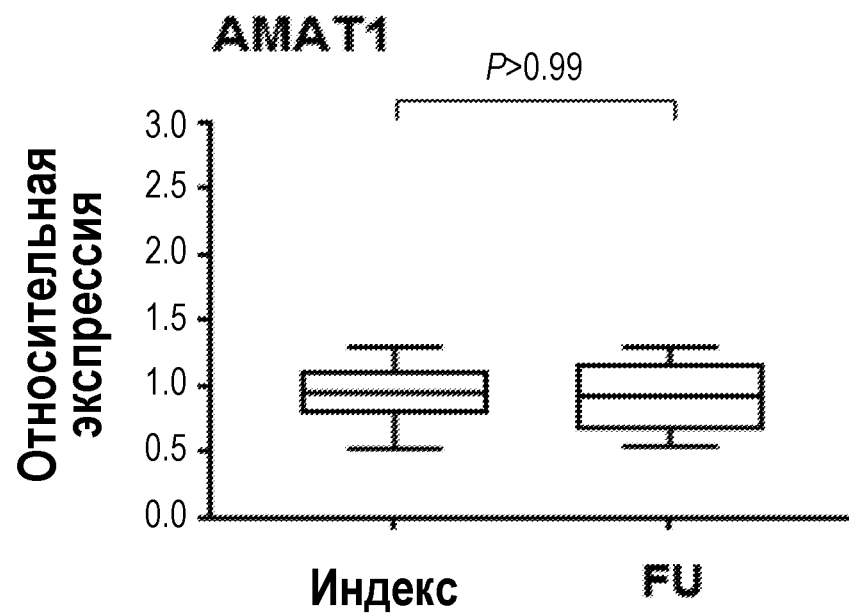
ФИГ.12С



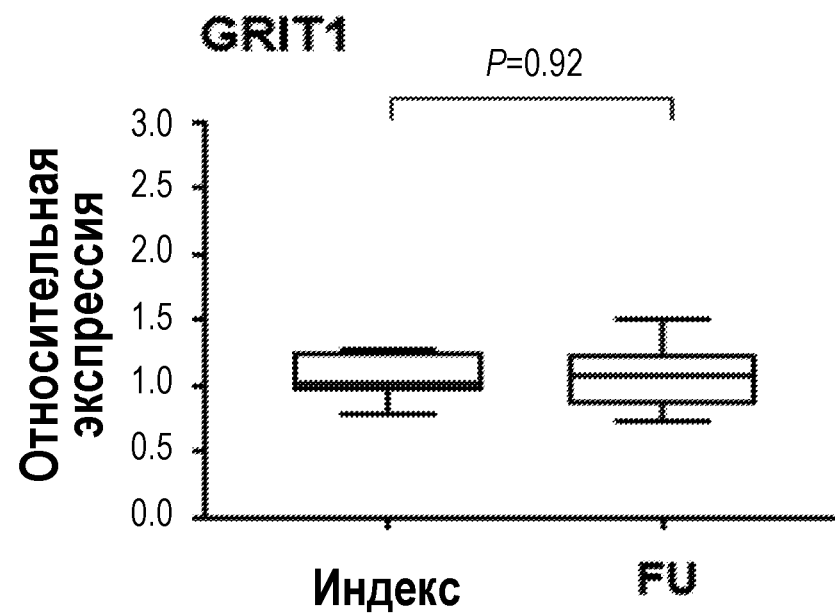
ФИГ.12D



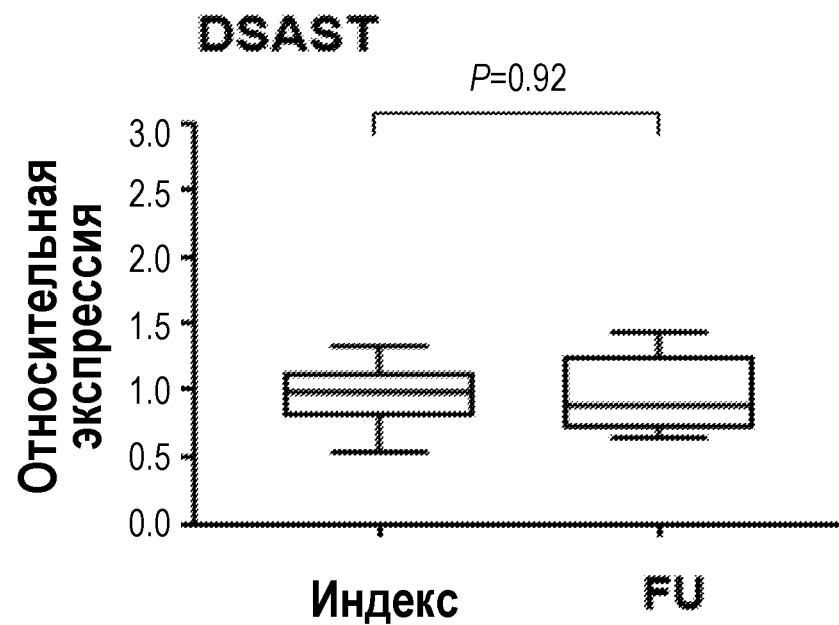
ФИГ.12Е



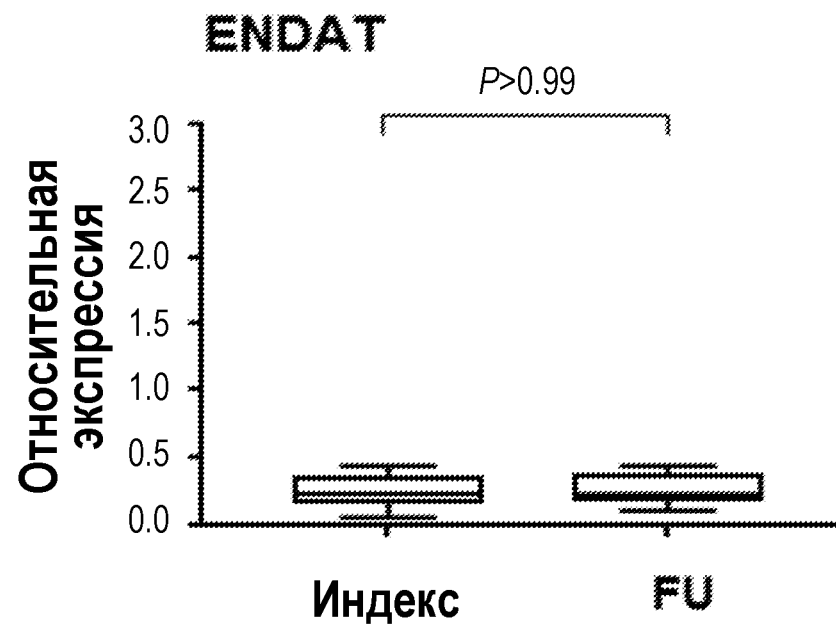
ФИГ.12F



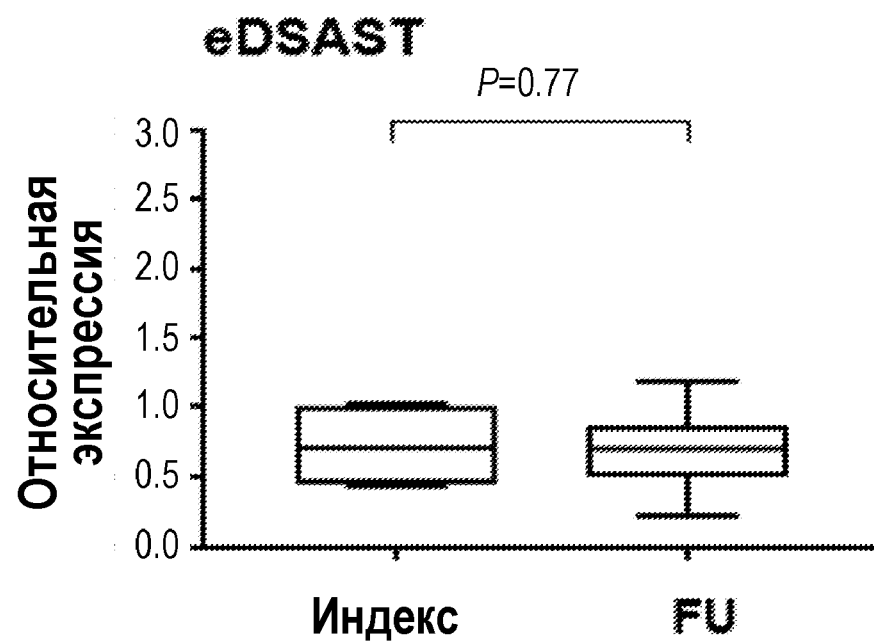
ФИГ.12G



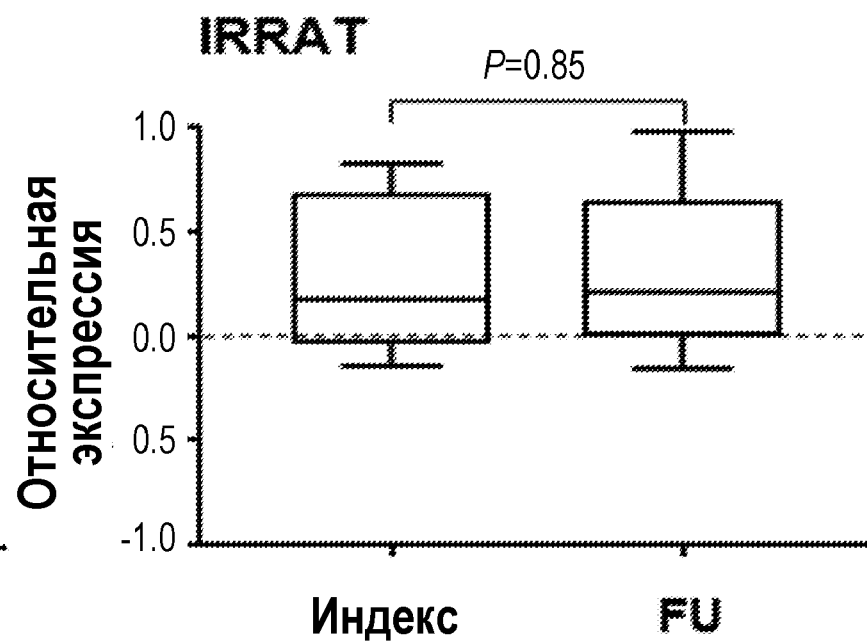
ФИГ.12H



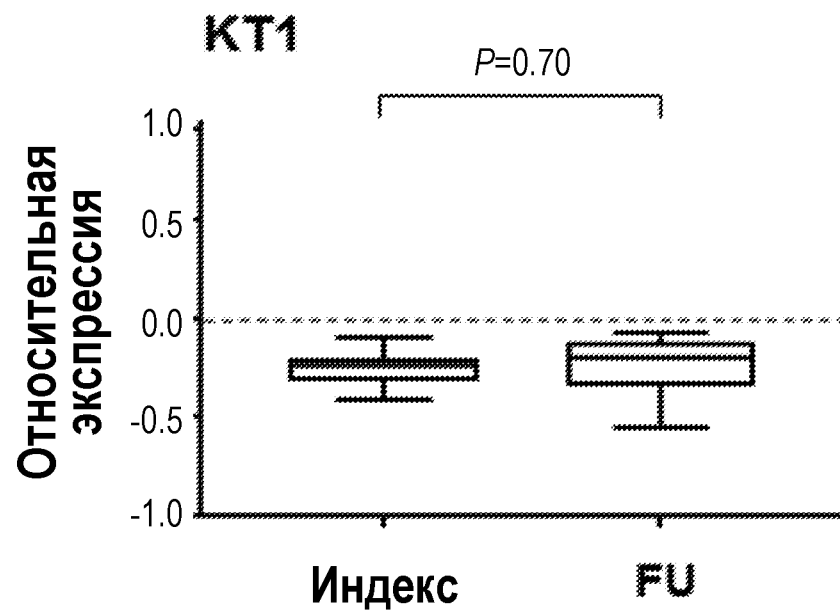
ФИГ.12I



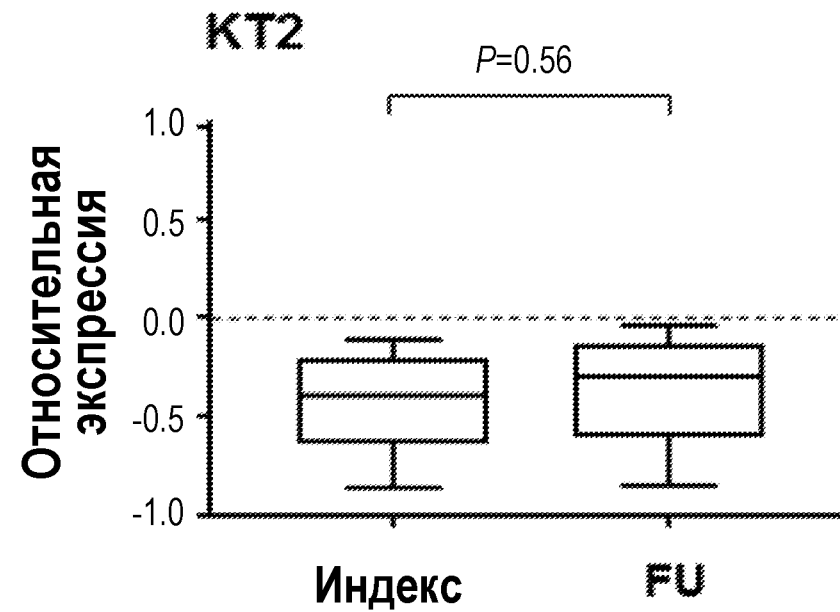
ФИГ.12J



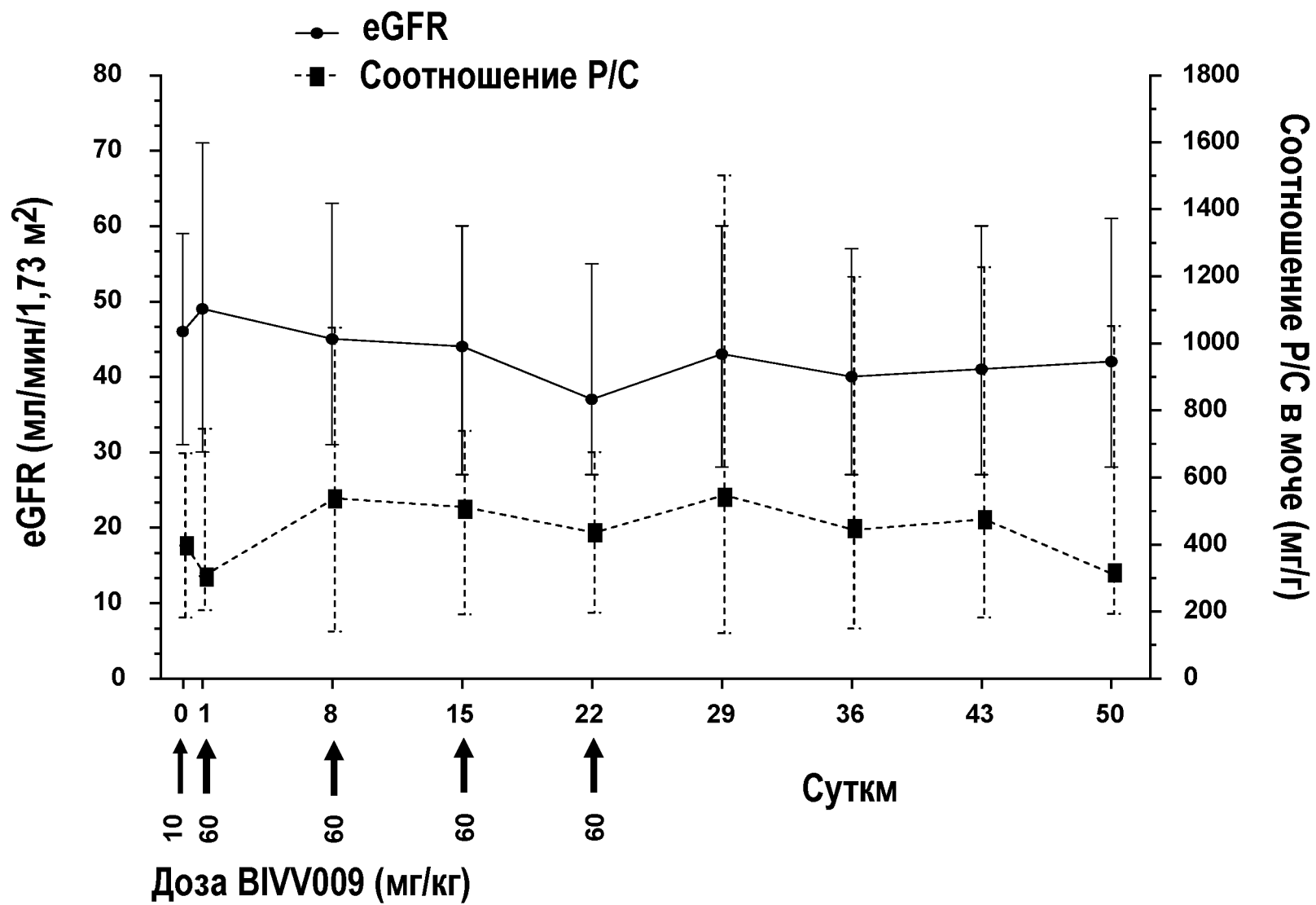
ФИГ.12К



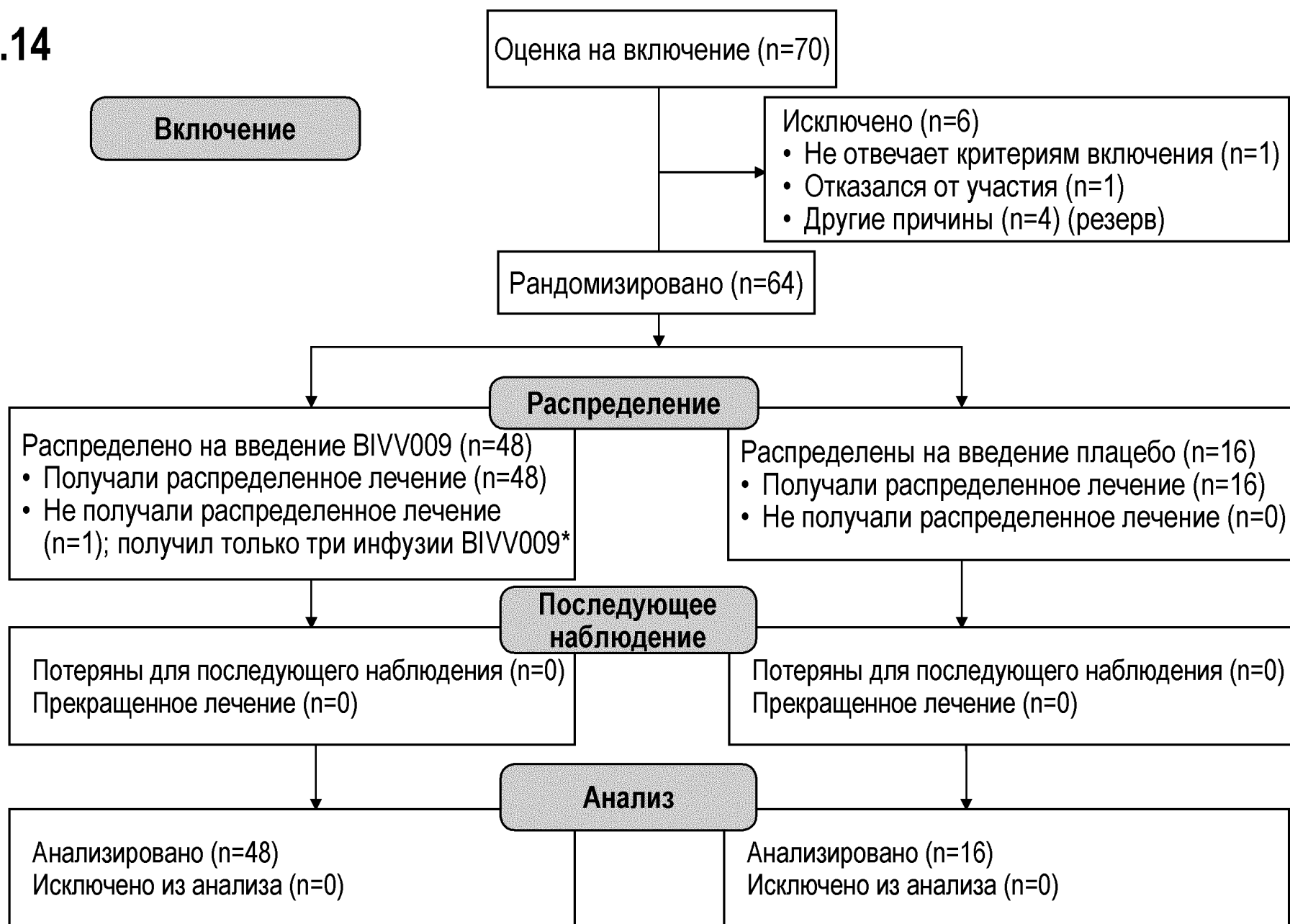
ФИГ.12L



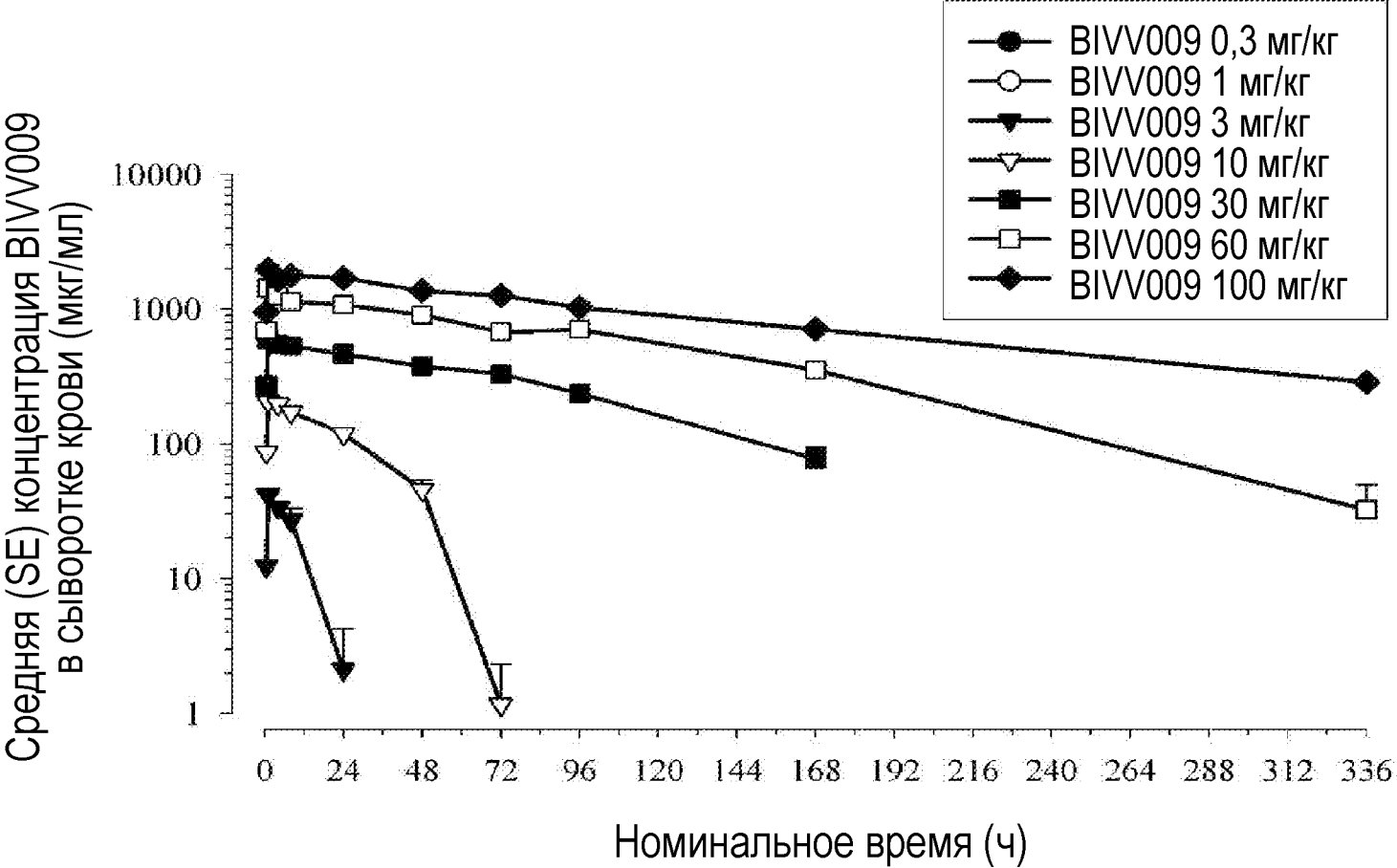
ФИГ.13



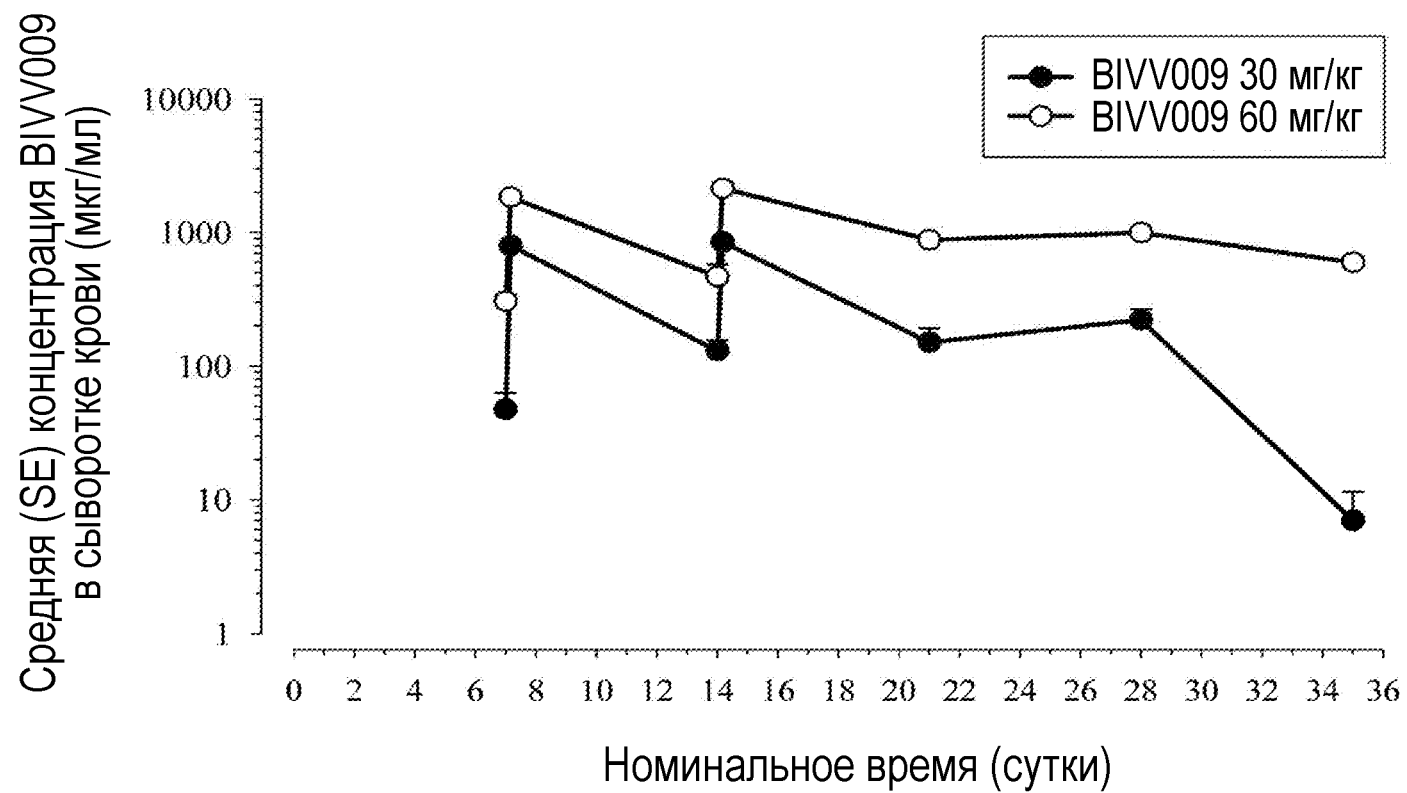
ФИГ.14



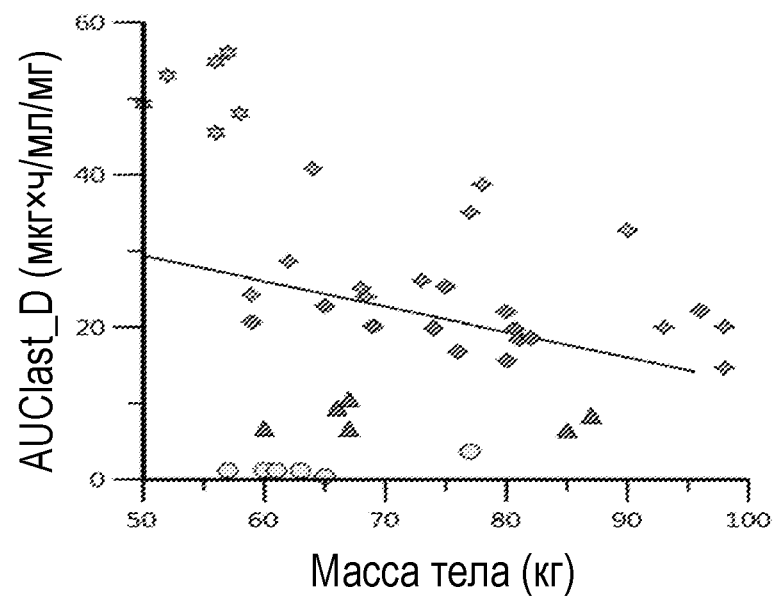
ФИГ.15А



ФИГ.15В

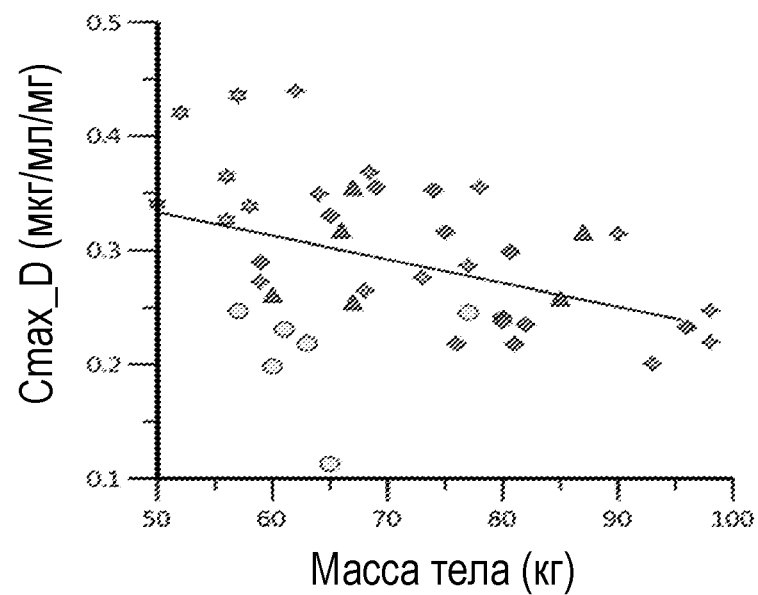


ФИГ.16А



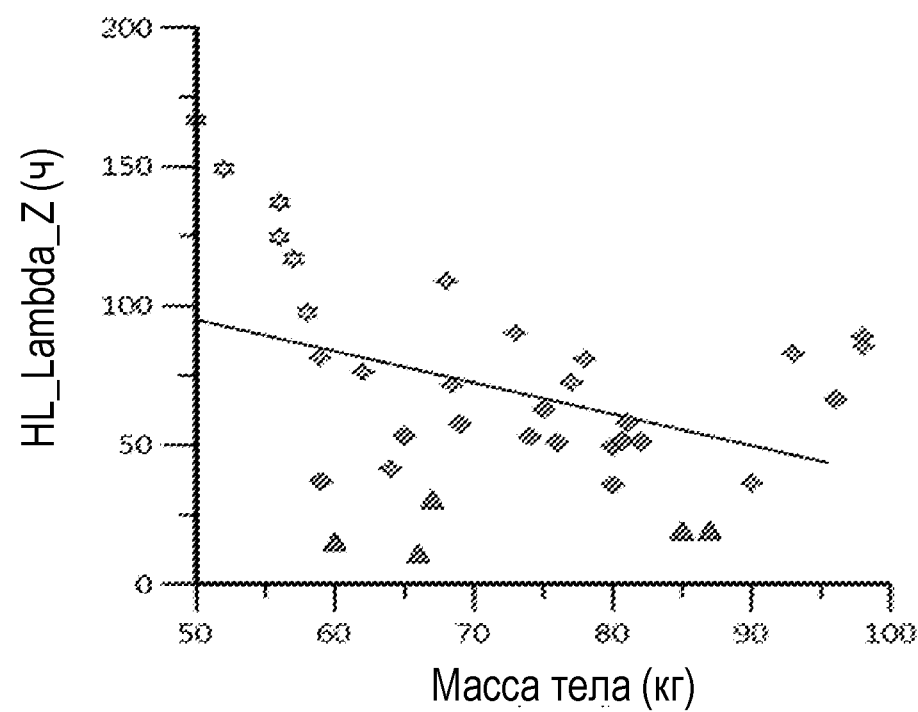
- BIVV009 3 мг/кг
- ▲ BIVV009 10 мг/кг
- ◆ BIVV009 30 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✧ BIVV009 60 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✕ BIVV009 100 мг/кг

ФИГ.16В



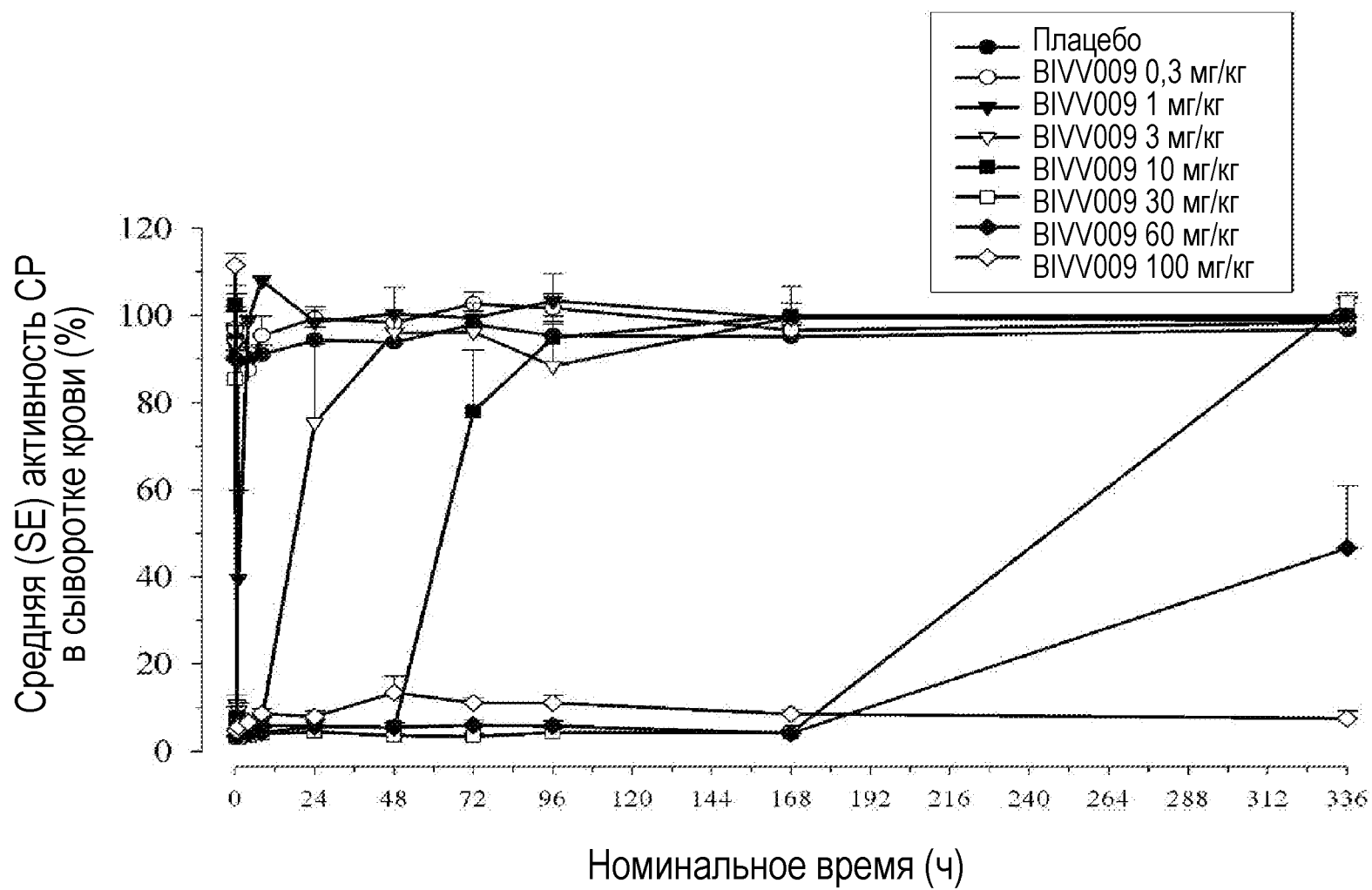
- BIVV009 3 мг/кг
- ▲ BIVV009 10 мг/кг
- ◆ BIVV009 30 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✧ BIVV009 60 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✕ BIVV009 100 мг/кг

ФИГ.16С

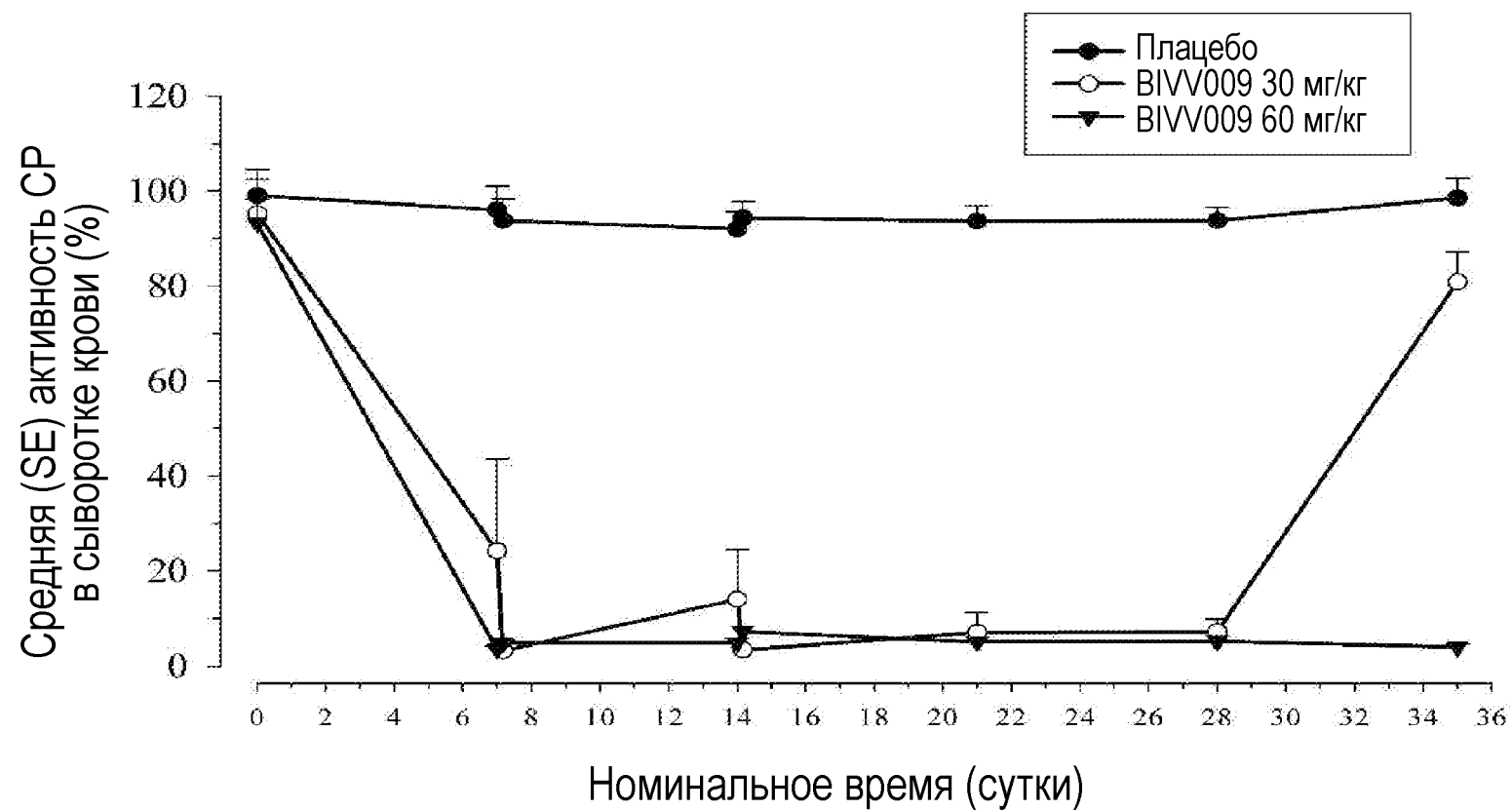


- ▲ BIVV009 10 мг/кг
- ◆ BIVV009 30 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✦ BIVV009 60 мг/кг (включая дозу MAD 1)
- ✱ BIVV009 100 мг/кг

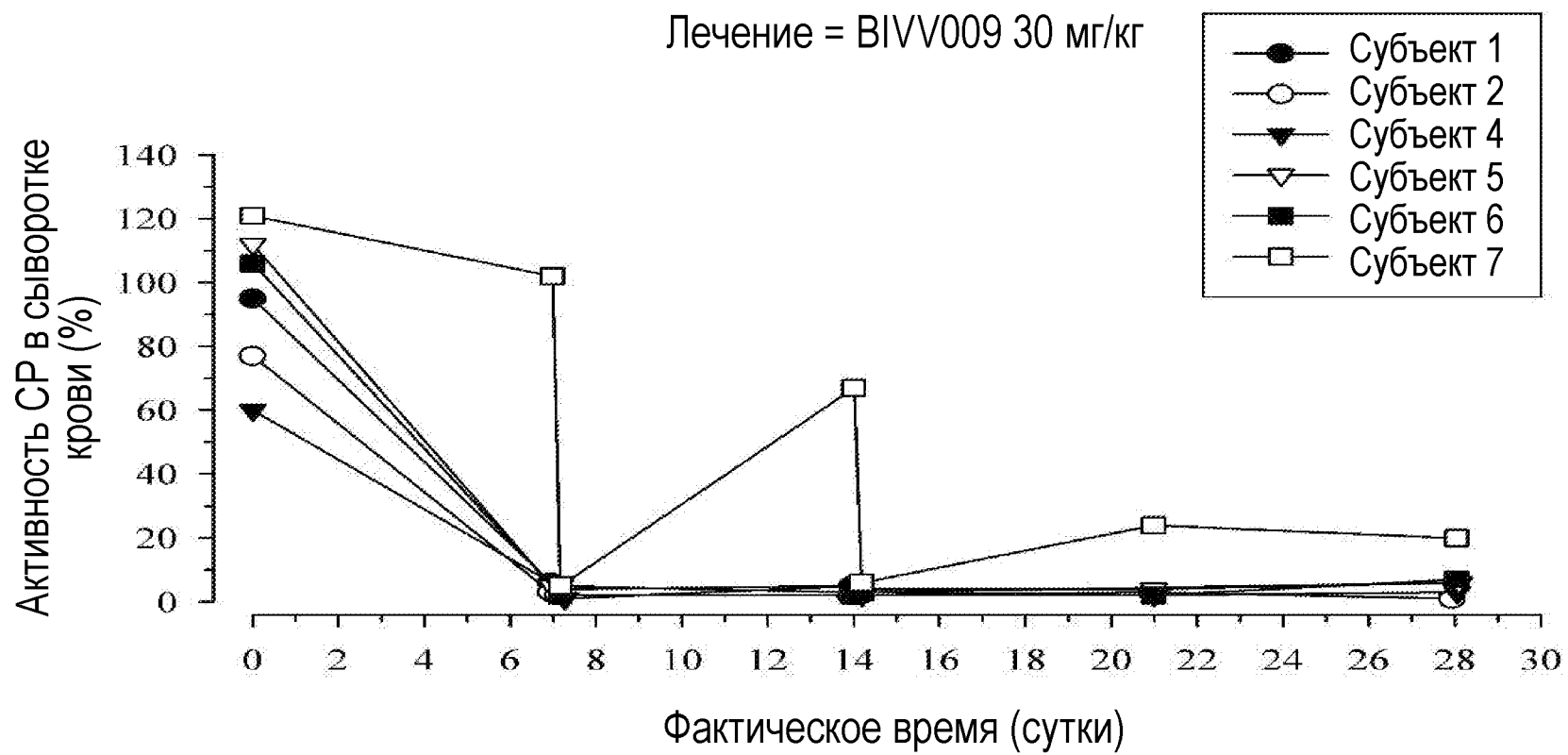
ФИГ.17А



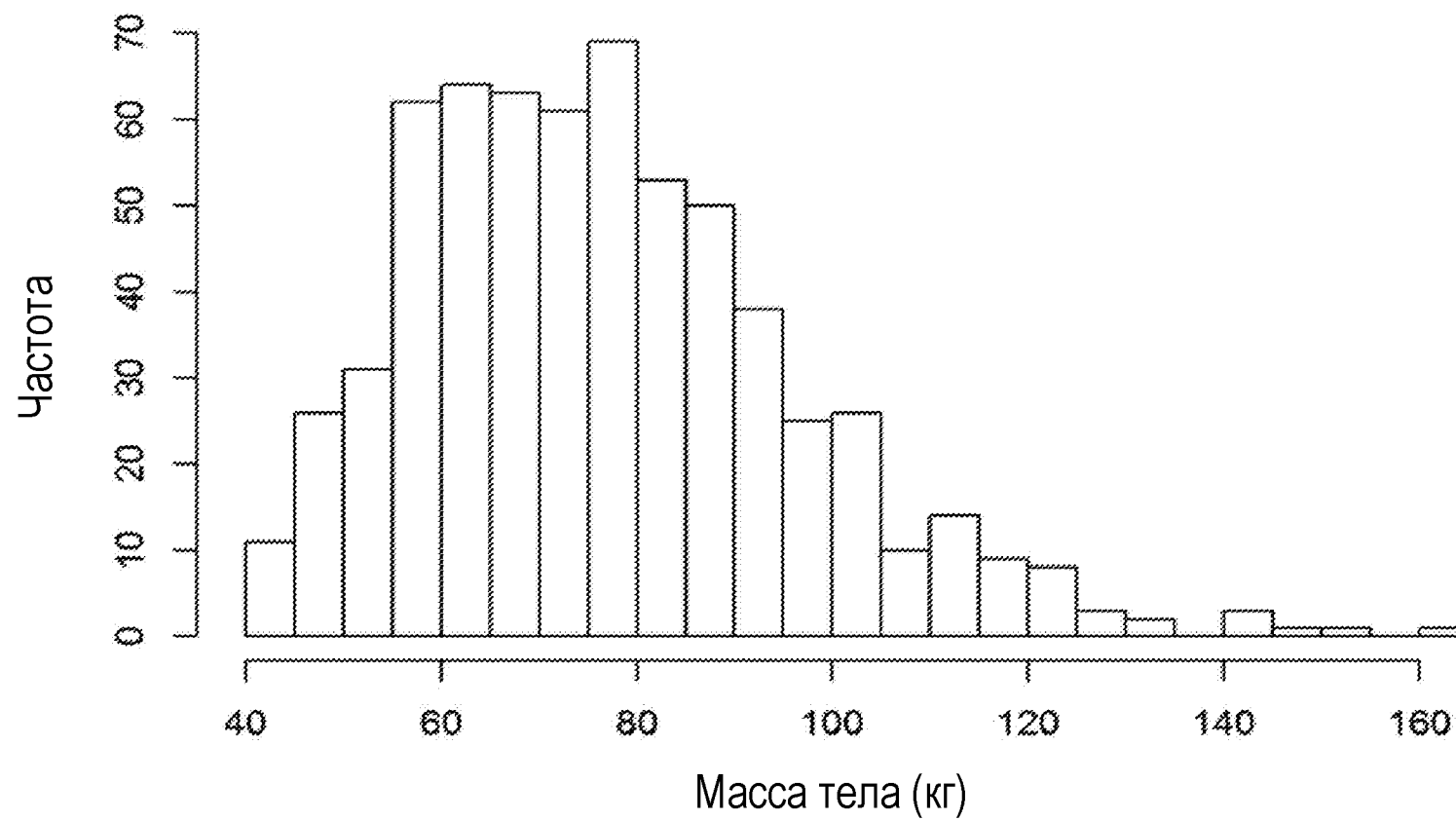
ФИГ.17В



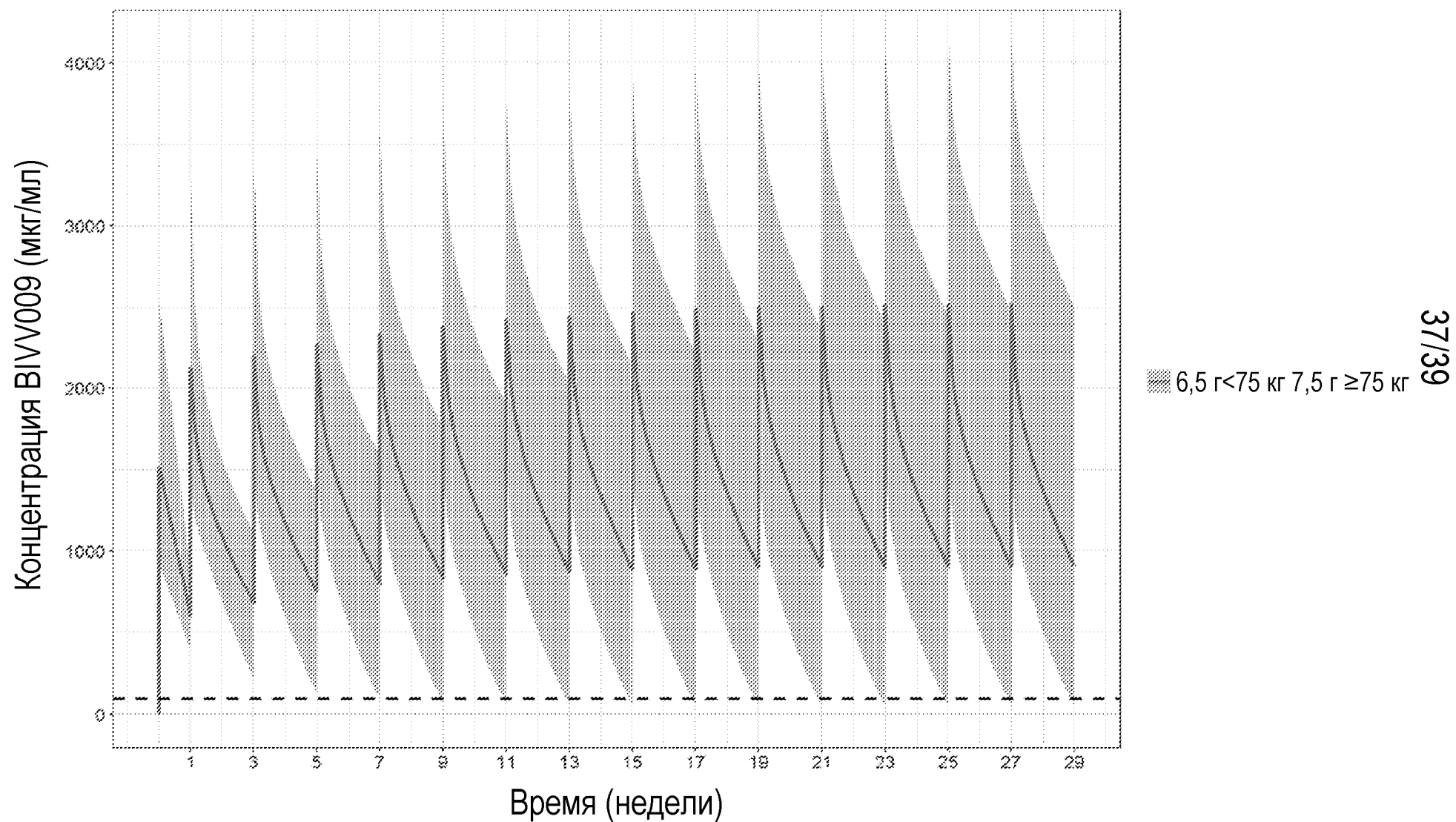
ФИГ.17С



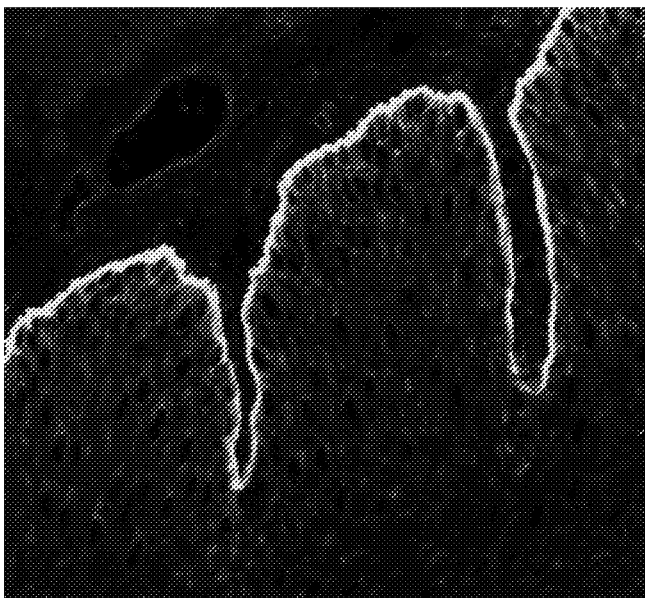
ФИГ.18



ФИГ.19

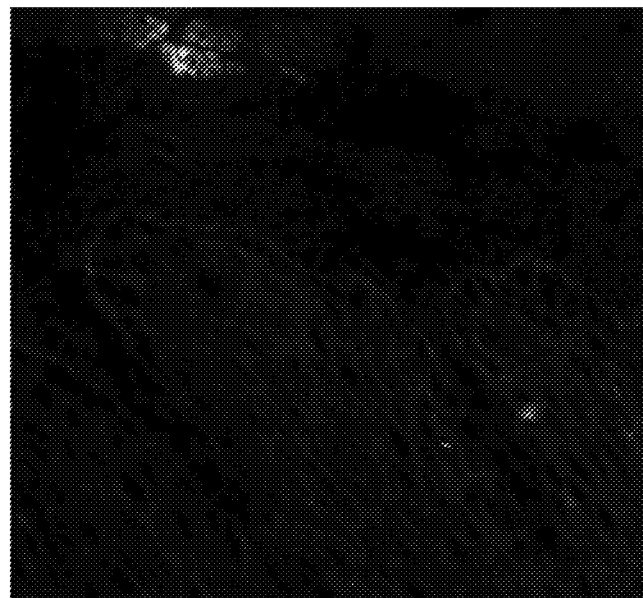


Образец пациента



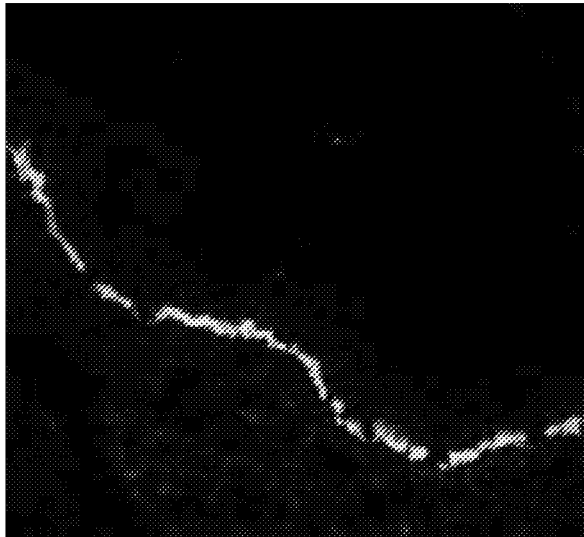
ФИГ.20А

Образец пациента +
анти-C1s-антитело



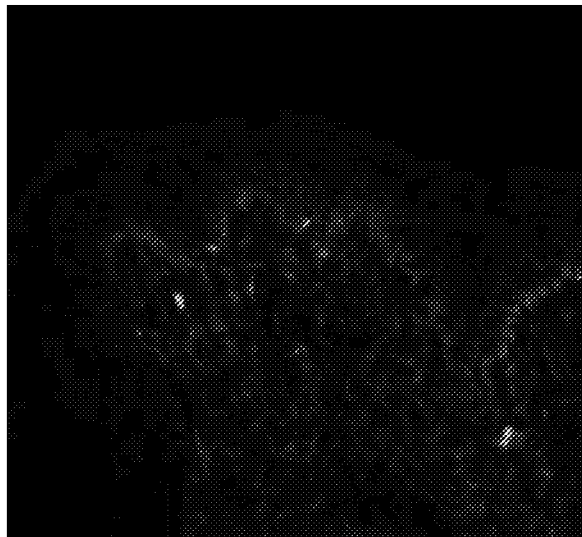
ФИГ.20В

ФИГ.21А



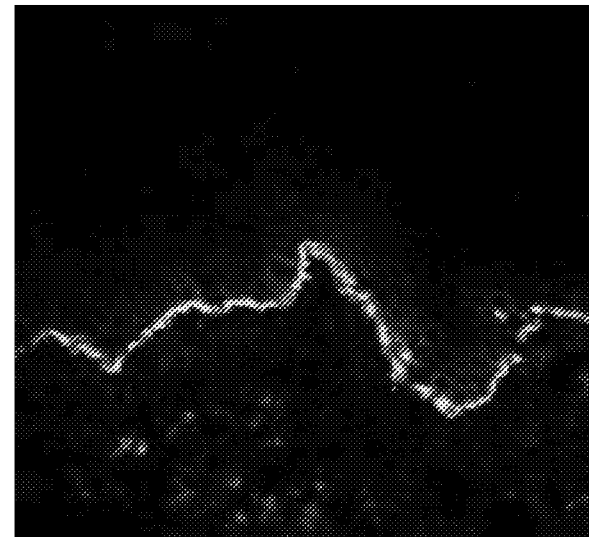
Окрашивание на C3d
в образце кожи
до введения BIVV009

ФИГ.21В



Окрашивание на C3d
в образце кожи
во время введения BIVV009

ФИГ.21С



Окрашивание на C3d
в образце кожи
после выведения BIVV009