

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391650 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.02

(22) Дата подачи заявки
2021.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

(31) 63/121,194

(32) 2020.12.03

(33) US

(86) PCT/US2021/061764

(87) WO 2022/120144 2022.06.09

(71) Заявитель:

БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

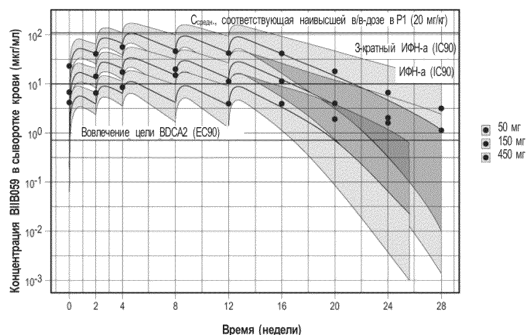
(72) Изобретатель:

Годро Франсуа, Наик Химаншу (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены режимы введения доз антител против антигена дендритных клеток крови 2 для применения в лечении кожной красной волчанки и системной красной волчанки.



A1

202391650

202391650

A1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 63/121194, поданной 3 декабря 2020 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 12 ноября 2021 года, названа «13751-0337WO1_SL.txt» и имеет размер 17573 байта.

Область техники

Данная заявка относится к клиническому применению антител против антигена дендритных клеток крови 2 в лечении кожной красной волчанки и системной красной волчанки.

Уровень техники

Антиген дендритных клеток крови 2 (BDCA2) представляет собой лектин типа C, экспрессируемый на плазмацитоидных дендритных клетках человека (pDC) (Dzionek et al., J. Immunol., 165: 6037-6046 (2000)) - специализированной популяции клеток, происходящих из костного мозга, которые секретируют интерфероны (ИФН) типа I в ответ на лиганды толл-подобных рецепторов (TLR). BDCA2 состоит из одного внеклеточного домена распознавания углеводов (CRD), который принадлежит к группе лектинов типа C типа II, на своем C-конце, трансмембранной области и короткого цитоплазматического хвоста на своем N-конце, который не содержит сигнальный мотив. BDCA2 передает внутриклеточные сигналы через ассоциированный трансмембранный адаптер, FcεRIγ, и индуцирует сигнальный каскад, подобный B-клеточному рецептору (BCR).

Кожная красная волчанка (ККВ) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое поражает кожу и может проявляться как с системными проявлениями, так и без них.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое, сложное аутоиммунное заболевание, поражающее множество систем органов и непредсказуемое по тяжести заболевания, с периодами болезни или обострений, чередующимися с периодами ремиссии.

Учитывая отсутствие специфических видов лечения ККВ и СКВ, и сильное влияние заболевания на качество жизни, остается большая неудовлетворенная потребность в разработке новых, нацеленных и эффективных видов лечения.

Краткое описание сущности изобретения

Данное изобретение относится, частично, к режимам введения доз антител против BDCA2 для применения в лечении ККВ и СКВ.

В первом аспекте данное изобретение относится к способу лечения ККВ или СКВ у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Способ включает в себя подкожное введение субъекту-человеку антитела против BDCA2 в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели. Антитело против BDCA2 содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6. В некоторых случаях субъекту-человеку вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через две недели после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях нагрузочная доза составляет 225 мг. В некоторых случаях нагрузочная доза составляет 450 мг. Популяция пациентов может быть взрослой или педиатрической популяцией ККВ, либо взрослой или педиатрической популяцией СКВ.

В данном изобретении также представлен способ лечения волчаночного нефрита, нейропсихиатрической волчанки (NPSLE), синдрома Шегрена, системного склероза (склеродермии), ограниченной склеродермии, псориаза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), дерматомиозита, полимиозита, диабета типа I или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Популяция пациентов для любых из данных показаний может быть взрослой или педиатрической. Способ включает в себя подкожное введение субъекту-человеку антитела против BDCA2 в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели. Антитело против BDCA2 содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6. В

некоторых случаях субъекту-человеку вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через две недели после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях нагрузочная доза составляет 225 мг. В некоторых случаях нагрузочная доза составляет 450 мг.

В определенных случаях субъекту-человеку вводят вторую нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 недель (например, через восемнадцать недель) после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях вторая нагрузочная доза составляет 225 мг. В некоторых случаях вторая нагрузочная доза составляет 450 мг.

В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 суток (например, каждые четыре недели) в течение по меньшей мере 16 недель. В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, один раз в месяц в течение по меньшей мере 16 недель. В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели в течение по меньшей мере 52 недель. В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели в течение неопределенного периода времени. В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели до тех пор, пока практикующий врач не сочтет, что в этом больше нет необходимости. В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели на протяжении жизни пациента (т. е. хроническое применение).

В определенных случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере четыре дозы (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 и т. д.) антитела против BDCA2. В некоторых случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере двенадцать доз антитела против BDCA2. В других случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере тринадцать доз антитела против BDCA2. В определенных случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере четырнадцать доз антитела против BDCA2. В некоторых случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере пятнадцать доз антитела против BDCA2. В других случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере шестнадцать доз антитела против BDCA2. В других случаях дозы антитела против BDCA2 вводят субъекту-человеку до тех пор, пока практикующий врач не сочтет, что в этом больше нет необходимости. В других случаях субъекту-человеку вводят по меньшей мере шестнадцать доз антитела против BDCA2. В других случаях дозы антитела против BDCA2 вводят субъекту-человеку на протяжении жизни пациента (т. е. хроническое применение).

В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ легкой активности. В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ средней активности. В других случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ тяжелой активности. В некоторых случаях тип ККВ представляет собой острую ККВ (ОККВ). В некоторых случаях тип ККВ представляет собой подострую

ККВ (ПККВ). В некоторых случаях тип ККВ представляет собой хроническую ККВ (ХККВ). В определенных случаях ККВ представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ). В некоторых случаях ККВ представляет собой активную ККВ. В некоторых случаях ККВ представляет собой активную ККВ и субъект-человек имеет непереносимость и/или невосприимчивость противомаларийной и местной стероидной терапии. В определенных случаях активная ККВ представляет собой ККВ с системными проявлениями волчанки и субъект-человек имеет непереносимость и/или невосприимчивость противомаларийной и местной стероидной терапии. В некоторых случаях активная ККВ представляет собой ККВ без системных проявлений волчанки и субъект-человек имеет непереносимость или невосприимчивость противомаларийной и/или местной стероидной терапии. В определенных случаях субъект-человек достигает клинически значимое снижение, например, уменьшение на 4 балла, оценки согласно Индексу-А распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI-A) по сравнению с базовым уровнем через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях субъект-человек достигает клинически значимое снижение активности заболевания по сравнению с базовым уровнем согласно Общей исследовательской оценке (IGA), специфичной в отношении ККВ (CLA-IGA-R), например, оценки 0, 1, 2 или 3, через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2.

В определенных случаях СКВ представляет собой активную СКВ. В некоторых случаях субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител. В определенных случаях субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител, и субъект-человек получает стандартную небиологическую терапию от СКВ. В некоторых случаях СКВ представляет собой умеренную СКВ. В определенных случаях СКВ представляет собой тяжелую СКВ. В некоторых случаях СКВ представляет собой активную СКВ с активными в суставными и/или кожными проявлениями. В некоторых случаях в начале лечения субъект-человек имеет оценку SLEDAI-2K ≥ 6 , исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и органическое заболевание головного мозга. В определенных случаях в начале лечения субъект-человек имеет клиническую оценку SLEDAI-2K ≥ 4 , исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и органическое заболевание головного мозга, антитела против двухцепочечной ДНК, низкий уровень компонентов комплемента C3 и/или C4, или лихорадку. В определенных случаях в начале лечения субъект-человек имеет оценку A согласно BILAG-2004 в ≥ 1 системе органов или оценку B согласно BILAG-2004 в ≥ 2 системах органов. В определенных случаях субъект-человек достигает ответа согласно SRI-4 через примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24 или 52 недели после начала лечения антителом против BDCA2. В определенных случаях субъект-человек достигает уровня ответа согласно Joint-50 через примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 24 или 52 недели после начала лечения антителом против BDCA2 у субъекта-человека,

который имел опухлость и болезненность по меньшей мере 4 суставов в начале лечения.

В некоторых случаях антитело против BDCA2 составлено в виде стерильной жидкой фармацевтической композиции, содержащей антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл; сахарозу в концентрации 3%; L-гистидин в концентрации 20 mM; L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM; глутатион (GSH или комбинацию GSH и GSSG) в концентрации 0,4 mM; и полисорбат 80 (PS80) в концентрации 0,05%, при этом фармацевтическая композиция имеет pH 5,7.

В некоторых случаях VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В определенных случаях VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В других случаях VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6, при этом VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-

CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6, при этом VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6, при этом VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной

последовательности, представленной в SEQ ID NO:6, при этом VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 97% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 97% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат: области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6, при этом VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело против BDCA2, применяемое в способах, описанных в данном документе, представляет собой антитело, описанное в патенте США № 9902775, который включен в данный документ посредством ссылки.

В определенных случаях антитело против BDCA2 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина. В некоторых случаях тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. В других случаях тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. В некоторых случаях тяжелая цепь содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых случаях способ дополнительно включает в себя введение субъекту-человеку по меньшей мере одного из противомаларийных, кортикостероидных,

иммуносупрессивных лекарственных средств или моноклонального антитела против стимулятора В-лимфоцитов (BLyS). В определенных случаях способ дополнительно включает в себя введение субъекту-человеку по меньшей мере одного из следующих: микофенолата, азатиоприна, метотрексата, ингибитора кальцинейрина или циклофосфамида.

В другом аспекте данного изобретения представлен предварительно заполненный шприц, содержащий стерильный препарат антитела против BDCA2. Предварительно заполненный шприц приспособлен для подкожного введения антитела против BDCA2 в фиксированной дозе, составляющей 225 мг. Антитело против BDCA2 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом VH-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1; VH-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом VL-CDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4; VL-CDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL-CDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6.

Предварительно заполненный шприц, описанный в данном документе, может быть собран с компонентами устройства, такими как фланец для пальцев и защитный кожух иглы для облегчения введения. Он также может быть встроен в автоинжектор для облегчения самостоятельного введения пациентами и/или лицами, осуществляющими уход.

В некоторых случаях VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В определенных случаях VH содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В других случаях VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:7, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:8.

В других случаях антитело против BDCA2 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина. В некоторых случаях тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит

из последовательности, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. В других случаях тяжелая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит из последовательности, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. В некоторых случаях тяжелая цепь содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых случаях антитело против BDCA2 составлено в виде стерильной жидкой фармацевтической композиции, содержащей антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл; сахарозу в концентрации 3%; L-гистидин в концентрации 20 mM; L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM; глутатион (GSH или комбинацию GSH и GSSG) в концентрации 0,4 mM; и полисорбат 80 (PS80) в концентрации 0,05%, при этом фармацевтическая композиция имеет pH 5,7.

В некоторых случаях шприц представляет собой шприц из прозрачного стекла типа 1, указанный в Фармакопее Соединенных Штатов Америки или Европейской Фармакопее, который закупоривается резиновой пробкой.

В некоторых случаях шприц представляет собой предварительно заполненный шприц объемом 2,25 мл из стекла типа I и с поршнем из бутилкаучука (покрытый этилентетрафторэтиленом).

Во избежание каких-либо сомнений подчеркивается, что выражения «в некоторых вариантах осуществления», «в определенных вариантах осуществления», «в определенных случаях», «в некоторых случаях», «в дополнительном варианте осуществления», «в одном варианте осуществления» и «в другом варианте осуществления» и тому подобное употребляются и означают, что любой из описанных в нем вариантов осуществления следует читать с учетом объединения каждого из признаков таких вариантов осуществления, и что данное изобретение должно рассматриваться таким же образом, как если бы комбинация признаков таких вариантов осуществления была изложена в одном варианте осуществления. То же верно для любой комбинации вариантов осуществления и признаков из прилагаемой формулы данного изобретения и из проиллюстрированного в примерах, которые также предназначены для комбинирования с признаками из соответствующих вариантов осуществления, раскрытых в описании, при этом только ради согласованности и краткости варианты осуществления характеризуются зависимостями, в то время как фактически каждый вариант осуществления и комбинация функций, которые могут быть истолкованы из-за (множественных) зависимостей, должны рассматриваться как раскрытые буквально и не рассматриваться как выбор среди различных вариантов. В данном контексте специалист в данной области техники поймет, что варианты осуществления и признаки, раскрытые в примерах, предназначены для обобщения в эквиваленты, имеющие ту же функцию, что и те, которые приведены в

примерах.

Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается рядовым специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, можно применять на практике или при испытании данного изобретения, иллюстративные способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие документы, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. В случае противоречия данная заявка, включающая в себя определения, будет иметь преимущественную силу. Материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены быть ограничивающими.

Другие признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и из формулы данного изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена фармакокинетика ВПВ059 во времени для видов лечения в исследовании фазы 2. Представлены наблюдаемые средние концентрации (точки) при каждой дозе ВПВ059 в 50 мг (самая нижняя кривая), 150 мг (средняя кривая) и 450 мг (верхняя кривая) по сравнению с соответствующим 90%-м интервалом прогнозирования (заштрихованная область) ($n=500$) у участников с ККВ из исследования фазы 2. Толстые линии представляют собой медианные проекции. Показаны уровень вовлечения цели BDCA2 (0,64 мкг/мл), уровни IC₉₀ для ИФН- α (9,7 мкг/мл) и 3-кратный уровень IC₉₀.

На фиг. 2 представлены форест-диаграммы оценки согласно CLASI-A: процентное изменение относительно базового уровня на 16-й неделе, смешанная модель для анализа повторных изменений в подгруппах.

На фиг. 3А-3В представлен анализ зависимости «экспозиция-ответ» из исследования фазы 2. **На фиг. 3А** показано сравнение наблюдаемых и смоделированных результатов из модели «экспозиция-ответ» с использованием остаточной концентрации на 16-й неделе для CLASI-A в исследовании фазы 2. Наблюдаемое изменение относительно базового уровня в CLASI-A и связанные с ним стандартные отклонения были определены в соответствии с 4 бинами наблюдаемых остаточных концентраций ВПВ059 (плюс данные при приеме плацебо, т. е. концентрация равна 0) и нанесены на график при медианной экспозиции в каждом бине. Сплошные линии представляют собой смоделированные медианные значения тенденций данных «экспозиция-ответ» (1000 повторностей). Заштрихованные области отображают соответствующие 90%-е ДИ. **На фиг. 3В** представлены диаграммы размаха, показывающие диапазон наблюдаемых минимальных концентраций (медиана, межквартильный и 5-й/95-й процентиля). ЕС₉₀ представляет собой вовлечение цели BDCA2 и составляет 0,64 мкг/мл. ИФН₉₀ представляет собой ингибирующий уровень и составляет 9,7 мкг/мл.

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий долю участников с уровнями

ВІВ059, которые превышают или равны ЕС90 CLASI-A (10,1 мкг/мл) на 16-й неделе. Моделирование основано на 1000 испытаниях фазы 3 при дозах ВІВ059 в диапазоне от 50 мг до 450 мг 1 р. / 4 нед., с нагрузочной дозой на 2-й неделе (нагрузочная доза в том же количестве, что и введенная первая доза), предполагая частоту наличия антител против лекарственного препарата (АПЛП), составляющую 19%. Пунктирная линия отображает 80% участников.

На фиг. 5 представлена фармакокинетика ВІВ059 во времени для доз, составляющих 150 мг и 225 мг. Показана смоделированная фармакокинетика (ФК) ВІВ059 с течением времени (n=1000) после введения 150 мг (слева) и 225 мг (справа) 1 р. / 4 нед. пациентам с СКВ. Наблюдаемая ФК в определенные моменты времени показана закрашенными кругами (АПЛП-положительные) и кругами (АПЛП-отрицательные) при дозе, составляющей 150 мг, в исследовании фазы 2. 80%-ный интервал прогнозирования обозначен в заштрихованной области вместе с медианой, показанной сплошной черной линией. Пунктирными синими линиями показано расчетное значение ЕС90 для CLASI-A (10,1 мкг/мл), где ІС90 для ИФН- α (9,7 мкг/мл) показана черным цветом. Для 225 мг (справа) предполагалась частота наличия АПЛП, составляющая 19%.

Фиг. 6А представляет собой схематическое изображение плана исследования ККВ фазы 3.

Фиг. 6В представляет собой альтернативное схематическое изображение плана исследования ККВ.

На фиг. 7 представлена фармакокинетика ВІВ059 во времени по видам воздействия у участников с СКВ. Представлены наблюдаемые средние концентрации (точки) при каждой дозе ВІВ059 в 50 мг (нижняя кривая), 150 мг (средняя кривая) и 450 мг (верхняя кривая) по сравнению с соответствующим 90%-м интервалом прогнозирования (n=500) у участников с СКВ. Толстые линии представляют собой медианные проекции для 50 мг, 150 мг и 450 мг, соответственно. Уровень вовлечения цели для ВDCA2 (0,64 мкг/мл) показан пунктирной линией внизу. Другая пунктирная линия показывает уровни ІС90 для ИФН- α (9,7 мкг/мл), тогда как толстая черная линия сверху отображает 3-кратный уровень ІС90. Толстая линия вверху отображает среднюю концентрацию ВІВ059 при максимальной внутривенной дозе, составляющей 20 мг/кг, которая считается безопасной и хорошо переносимой в фазе 1.

Фиг. 8 представляет собой визуальное отображение графика прогностической точности по сравнению со средней концентрацией (Ссредн.) ВІВ059 для модели «экспозиция-ответ» по SRI-4 у участников с СКВ. Ответ по SRI-4=снижение индекса реакции при системной красной волчанке ≥ 4 .

На фиг. 9 показан процент смоделированных испытаний фазы 3, достигших средней разности в ответе по SRI-4, которая составляет $\geq 0,17$, $\geq 0,2$, $\geq 0,23$ и $\geq 0,25$, по сравнению с плацебо, на основании модели «экспозиция-ответ» по SRI-4 на 52-й неделе. Ответ по SRI-4=снижение индекса реакции при системной красной волчанке ≥ 4 .

На фиг. 10 представлена фармакокинетика во времени с проекциями для

участников с СКВ после введения им 225 мг и 450 мг п/к 1 р. /4 нед. в фазе 3. Фармакокинетика ВПВ059 во времени ВПВ059 смоделирована (n=500) после его введения в дозах, составляющих 225 мг и 450 мг, п/к 1 р. /4 нед. пациентам с СКВ. 80%-й интервал прогнозирования показан в нижней (225 мг) и верхней (450 мг) заштрихованных областях, а медианы обозначены черным цветом. Верхняя пунктирная черная линия отображает расчетное значение ЕС90 для CLASI-A (10,1 мкг/мл), тогда как IC90 для ИФН-а (9,7 мкг/мл) показана нижней пунктирной линией. Верхняя сплошная линия отображает среднюю концентрацию ВПВ059 при максимальной внутривенной дозе, составляющей 20 мг/кг, которая считается безопасной и хорошо переносимой в фазе 1. Частота наличия АПЛП предполагалась равной 19%.

Фиг. 11А представляет собой схематическое изображение плана исследования СКВ фазы 3.

Фиг. 11В представляет собой альтернативное схематическое изображение плана исследования СКВ.

Подробное описание сущности изобретения

В данной заявке представлены режимы введения доз антител против BDCA2 для применения в лечении ККВ и СКВ.

BDCA2

BDCA2 представляет собой лектин типа С типа II, специфически экспрессируемый на плазмацитоидных дендритных клетках человека (pDC). BDCA2 состоит из одного внеклеточного домена распознавания углеводов (CRD) на своем С-конце, трансмембранной области и короткого цитоплазматического хвоста на своем N-конце, который не содержит сигнальный мотив. BDCA2 передает внутриклеточные сигналы через ассоциированный трансмембранный адаптер - FcεRIγ. Опосредованное антителами лигирование BDCA2 приводит к вовлечению тирозинкиназы селезенки (SYK) для фосфорилирования мотива иммунорецептора на основе тирозина (ITAM) в FcεRIγ. Активация Syk приводит к активации В-клеточного линкера (Blnk), тирозинкиназы Брутона (BTK) и фосфолипазы Cγ2 (PLCγ2), что приводит к мобилизации Ca²⁺.

Аминокислотная последовательность белка BDCA2 человека (учетный номер в Genbank®: NP_569708.1) показана ниже (трансмембранный домен выделен курсивом; эктодомен подчеркнут).

```

1   MVPEEEPQDR EKGLWWFQLK VWSMAVVSIL LLSVCFTVSS VVPHNFMYSK
51  TVKRLSKLRE YQQYHPSLTC VMEGKDIEDW SCCPTPWTSF QSSCYFISTG
101 MQSWTKSQKN CSVMGADLVV INTREEQDFI IQNLKRNSSY FLGLSDPGGR
151 RHWQWVDQTP YNENVTFWHS GEPNNLDERC AIINFRSSEE WGWNDIHCHV
201 PQKSICKMKK IYI* (SEQ ID NO:29)

```

Аминокислотная последовательность FcεRIγ человека (учетный номер в Genbank®: NP_004097.1) показана ниже.

1 MIPAVVLLLL LLVEQAAALG EPQLCYILDA ILFLYGIVLT LLYCRLKIQV
 51 RKAATSYEK SDGVYTGLST RNQETYETLK HEKPPQ* (SEQ ID NO:30)

Антитела против BDCA2

В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат три области, определяющие комплементарность (CDR), переменного домена тяжелой цепи антитела, упоминаемого как «ВІІВ059». В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат три CDR переменного домена легкой цепи из ВІІВ059. В других вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат три CDR переменного домена тяжелой цепи и три CDR переменного домена легкой цепи из ВІІВ059. CDR могут быть основаны на любом определении CDR в данной области техники, например, определениях по Кабату (Kabat), по Чотиа (Chothia), по Чотиа от Abysis, расширенного по Чотиа/AbM или основанного на определении контакта. Последовательности CDR из ВІІВ059 в соответствии с данными иллюстративными определениями CDR представлены в таблице А ниже.

Таблица А: последовательности CDR из ВІІВ059

Домен	По Кабату	По Чотиа от Abysis	Расширенный по Чотиа/AbM	По контакту
VH CDR1	TYTMS (SEQ ID NO:1)	GFTEFSTY (SEQ ID NO:11)	GFTEFSTYTMS (SEQ ID NO:17)	STYTMS (SEQ ID NO:23)
VH CDR2	TISPGDSFGYYYP DSVQG (SEQ ID NO:2)	SPGDSFG (SEQ ID NO:12)	TISPGDSFGYY (SEQ ID NO:18)	WVATISPG DSFGYY (SEQ ID NO:24)
VH CDR3	DIYYNYGAWFAY (SEQ ID NO:3)	DIYYNYGAWFAY (SEQ ID NO:13)	DIYYNYGAWFAY (SEQ ID NO:19)	TRDIYYNY GAWFA (SEQ ID NO:25)
VL CDR1	KASQSVDYDGDS YMN (SEQ ID NO:4)	KASQSVDYDGDS YMN (SEQ ID NO:14)	KASQSVDYDGD SYMN (SEQ ID NO:20)	DYDGDSY MNWY (SEQ ID NO:26)
VL CDR2	AASTLES (SEQ ID NO:5)	AASTLES (SEQ ID NO:15)	AASTLES (SEQ ID NO:21)	LLIYAASTL E

				(SEQ ID NO:27)
VL CDR3	QQANEDPRT (SEQ ID NO:6)	QQANEDPRT (SEQ ID NO:16)	QQANEDPRT (SEQ ID NO:22)	QQANEDPR (SEQ ID NO:28)

В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VH CDR1, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1 или 17, VH CDR2, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VL CDR1, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4, VL CDR2, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6.

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат CDR, содержащие или состоящие из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 1-6. В других вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат CDR, содержащие или состоящие из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 11-16. В других вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат CDR, содержащие или состоящие из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 17-22. В другом варианте осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат CDR, содержащие или состоящие из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 23-28. В одном варианте осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VH CDR1, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1 или 17, VH CDR2, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и VH CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и VL CDR1, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4, VL CDR2, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и VL CDR3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6.

ВПВ059 представляет собой иллюстративное антитело против BDCA2, которое

можно применять в композициях и способах, описанных в данном документе. ВПВ059 представляет собой гуманизированное антитело, имеющее две гликозилированные тяжелые цепи IgG1 человека и две легкие цепи каппа человека, которое специфически связывается с BDCA2 на поверхности плазматоидных дендритных клеток. Последовательность IgG1 дикого типа содержит единственный N-связанный сайт гликозилирования и связывается с рецепторами Fc с аффинностями, типичными для данного класса молекул. ВПВ059 описано в патенте США № 9902775.

Вариабельный домен тяжелой цепи (VH) из ВПВ059 содержит или состоит из следующей аминокислотной последовательности:

**DVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS TYTMSWVRQA PGKGLEWVAT
ISPGDSFGYY YPDSVQGRFT ISRDNAKNSL YLQMNSLRAE DTAVYYCTRD
IYYNYGAWFA YWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:7)**

Вариабельный домен легкой цепи (VL) из ВПВ059 содержит или состоит из следующей аминокислотной последовательности:

**DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSD YDGDSYMNWY QKPGKAPKL
LIYAAASTLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQANEDPR
TFGQGTKVEI K (SEQ ID NO:8)**

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат домен VH, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VH из ВПВ059 (SEQ ID NO:7), или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:7. В определенных случаях данные антитела: (i) связывают BDCA2 человека или яванской макаки, но не связывают значительным образом BDCA2 из филогенетических видов, находящихся ниже приматов; и/или (ii) ингибируют TLR7/TLR9-индуцированную продукцию интерферон типа I и продукцию других цитокинов или хемокинов pDC-клетками человека; и/или (iii) опосредуют интернализацию BDCA2 с поверхности pDC; и/или (iv) снижают уровни CD32a и/или CD62L на поверхности pDC; и/или (v) истощают pDC in vitro путем АЗКЦ или КЗЦ.

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат домен VL, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VL из ВПВ059

(SEQ ID NO:8), или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:8. В определенных случаях данные антитела: (i) связывают BDCA2 человека или яванской макаки, но не связывают значительным образом BDCA2 филогенетических видов, находящихся ниже приматов; и/или (ii) ингибируют TLR7/TLR9-индуцированную продукцию интерферон типа I и продукцию других цитокинов или хемокинов pDC-клетками человека; и/или (iii) опосредуют интернализацию BDCA2 с поверхности pDC; и/или (iv) снижают уровни CD32a и/или CD62L на поверхности pDC; и/или (v) истощают pDC in vitro путем АЗКЦ или КЗЦ.

В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7, и VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат: (i) домен VH, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VH из ВПВ059 (SEQ ID NO:7), и (ii) домен VL, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VL из ВПВ059 (SEQ ID NO:8); или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:7 и/или SEQ ID NO:8. В определенных случаях данные антитела: (i) связывают BDCA2 человека или яванской макаки, но не связывают значительным образом BDCA2 филогенетических видов, находящихся ниже приматов; и/или (ii) ингибируют TLR7/TLR9-индуцированную продукцию интерферон типа I и продукцию других цитокинов или хемокинов pDC-клетками человека; и/или (iii) опосредуют интернализацию BDCA2 с поверхности pDC; и/или (iv) снижают уровни CD32a и/или CD62L на поверхности pDC; и/или (v) истощают pDC in vitro путем АЗКЦ или КЗЦ.

Антитело, состоящее из зрелой тяжелой цепи (SEQ ID NO:9) и зрелой легкой цепи (SEQ ID NO:10), приведенных ниже, при употреблении в контексте данного документа обозначено как «ВПВ059».

Зрелая тяжелая цепь (HC) ВПВ059

DVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS TYTMSWVRQA PGKGLEWVAT
ISPGDSFGYY YPDSVQGRFT ISRDNAKNSL YLQMNSLRAE DTAVYYCTRD
IYYNYGAWEA YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT
 QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTTP

PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:9)

Зрелая легкая цепь (LC) B1B059

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YDGDSYMNWY QQKPGKAPKL
 LIYAASTLES GVPSRFGSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQANEDPR
TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
 THQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO:10)

В последовательностях VH, VL, HC и LC, перечисленных выше, CDR 1, 2 и 3, на основе определения по Кабату, выделены подчеркиванием и жирным шрифтом. Выделенная курсивом и жирным шрифтом последовательность в VH и HC представляет собой дополнительную N-концевую последовательность, обнаруживаемую в CDR1, основываясь на расширенном определении по Чотиа/AbM.

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат HC, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат HC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:9.

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат LC, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат LC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:10.

В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его BDCA2-связывающий фрагмент содержат HC, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и LC, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с эктодоменом BDCA2 человека и содержат: (i) HC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и (ii) LC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше

идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:9 и/или SEQ ID NO:10.

В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 представляет собой антитело IgG. В конкретных вариантах осуществления антитело против BDCA2 имеет константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE. В одном варианте осуществления антитело против BDCA2 принадлежит к изотипу IgG1. В другом варианте осуществления антитело против BDCA2 принадлежит к изотипу IgG2. В еще одном варианте осуществления антитело против BDCA2 принадлежит к изотипу IgG3. В дополнительных вариантах осуществления антитело имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из легкой цепи каппа или лямбда человека. В определенном варианте осуществления антитело против BDCA2 представляет собой антитело IgG1/каппа. В определенных вариантах осуществления антитело против BDCA2 включает в себя область Fc человека, которая связывает FcγRIIa (CD32a) с EC₅₀, составляющей от 7 до 15 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления антитело включает в себя область Fc человека, которая связывает FcγRIIa (CD32a) с EC₅₀, составляющей 10 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления антитело включает в себя область Fc человека, которая связывает FcγRIIa (CD32a) с EC₅₀, составляющей 11 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления антитело включает в себя область Fc человека, которая связывает FcγRIIa (CD32a) с EC₅₀, составляющей 12 мкг/мл. В некоторых случаях константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи человека или модифицированную форму константной области человека. В определенных случаях константная область человека может включать в себя по меньшей мере 1 и вплоть до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 замещений. В конкретном варианте осуществления модифицированная область Fc человека представляет собой модифицированную область Fc IgG1 человека. В некоторых случаях константная область антитела против BDCA2 может быть модифицирована мутацией одного или большего числа аминокислотных остатков для придания желаемого функционального свойства (например, измененных эффекторной функции или периода полужизни, сниженного гликозилирования). Например, сайт N-связанного гликозилирования может быть замещен для предотвращения или уменьшения N-связанного гликозилирования области Fc (например, области Fc IgG1 человека).

В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 представляет собой полноразмерное (целое) антитело или по существу полноразмерное антитело. Белок может содержать по меньшей мере одну и, предпочтительно, две полные тяжелые цепи, и по меньшей мере одну и, предпочтительно, две полные легкие цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело против BDCA2 представляет собой BDCA2-связывающий фрагмент. В некоторых случаях BDCA2-связывающий фрагмент представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, Facb, Fv, одноцепочечный Fv (scFv), sc(Fv)₂ или

диатело.

Антитела, такие как ВІВ059, или их BDCA2-связывающие фрагменты могут быть созданы, например, путем получения и экспрессии синтетических генов, которые кодируют перечисленные аминокислотные последовательности, или путем мутации генов зародышевой линии человека для обеспечения гена, который кодирует перечисленные аминокислотные последовательности. Кроме того, данное антитело и другие антитела против BDCA2 могут быть получены, например, с использованием одного или большего числа из следующих способов.

Композиции антител против BDCA2

В данном изобретении также представлены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие антитела против BDCA2, описанные в данном документе. Например, композиции антител против BDCA2 содержат антитело против BDCA2, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH содержит области VH-CDR и VL содержит области VL-CDR из ВІВ059. В определенных случаях его области VH-CDR содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:1 или 17, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3; и области VL-CDR содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления композиции антител против BDCA2 содержат антитело против BDCA2, содержащее: (i) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления композиции антител против BDCA2 содержат антитело против BDCA2, содержащее: (i) тяжелую цепь, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:9; и (ii) легкую цепь, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:10. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя любой фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл; сахарозу в концентрации 3%; L-гистидин в концентрации 20 mM; L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM; глутатион (GSH или комбинацию GSH и GSSG) в концентрации 0,4 mM; и полисорбат 80 (PS80) в

концентрации 0,05%. В некоторых случаях фармацевтическая композиция имеет рН от 5,5 до 6,0. В одном случае фармацевтическая композиция имеет рН 5,7.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело против BDCA2 в концентрации 100-200 мг/мл; сахарозу в концентрации 1-4%; L-гистидин в концентрации 10-30 мМ; L-аргинин-HCl в концентрации 75-150 мМ; глутатион (GSH или комбинацию GSH и GSSG) в концентрации 0,2-0,6 мМ; и полисорбат 80 (PS80) в концентрации 0,02%-0,08%. В некоторых случаях фармацевтическая композиция имеет рН от 5,5 до 6,0. В одном случае фармацевтическая композиция имеет рН 5,7.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, описанную в патентном документе US20190284281, который включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых случаях композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены вместе с по меньшей мере одним из следующих: противомаларийным лекарственным средством, кортикостероидом, иммуносупрессивным лекарственным средством или моноклональным антителом против стимулятора В-лимфоцитов (BLyS). В определенных случаях композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены или введены вместе с по меньшей мере одним из следующих: микофенолатом, азатиоприном, метотрексатом, ингибитором кальцинейрина или циклофосфамидом. В одном случае композиции, описанные в данном документе, вводят вместе с противомаларийным агентом. В другом случае композиции, описанные в данном документе, вводят вместе с кортикостероидом.

Антитело или фармацевтическая композиция могут быть предоставлены в предварительно заполненных шприце или помпе. Фармацевтическая композиция содержит стерильный препарат антитела против BDCA2, описанного в данном документе. Предварительно заполненные шприц или помпа могут быть приспособлены для подкожного введения антитела против BDCA2 в фиксированной дозе, составляющей 225 мг.

Композиции согласно данному изобретению могут быть упакованы в виде набора с информацией, касающейся того, как следует применять антитело для лечения ККВ или СКВ. Набор может включать в себя по меньшей мере одно из противомаларийных, кортикостероидных, иммуносупрессивных лекарственных средств или моноклональное антитело против стимулятора В-лимфоцитов (BLyS). В определенных случаях набор может включать в себя по меньшей мере один из следующих: микофенолат, азатиоприн, метотрексат, ингибитор кальцинейрина или циклофосфамид. В одном случае набор включает в себя противомаларийный агент. В другом случае набор включает в себя кортикостероид.

Способы лечения

Антитело против BDCA2, описанное в данном документе, или фармацевтическая композиция, содержащая антитело против BDCA2, описанное в данном документе, можно применять для лечения или профилактики ряда иммунологических нарушений, таких как

воспалительные и аутоиммунные нарушения (например, ККВ, СКВ, волчаночный нефрит, нейропсихиатрическая волчанка (NPSLE), синдром Шегрена, системный склероз (склеродермия), ограниченная склеродермия, псориаз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), дерматомиозит, полимиозит, диабет типа I или синдром высвобождения цитокинов). Основываясь на данных *in vitro*, антитела против BDCA2 могут отключать и/или ингибировать воспалительные цитокины и хемокины, продуцируемые клетками pDC, снижать уровень CD32a, ингибировать стимуляцию клеток pDC иммунным комплексом и/или снижать уровень или вызывать сбрасывание CD62L. Антитела против BDCA2 или их BDCA2-связывающий фрагмент согласно данному изобретению можно комбинировать с противомалярийным агентом (например, HCQ) для потенциального улучшения терапевтических эффектов при лечении воспалительных и аутоиммунных нарушений. Антитела против BDCA2 можно применять для снижения уровней цитокинов и хемокинов, таких как интерфероны типа I, интерфероны типа III, ИЛ-6, ФНО- α , MIP1- α и MIP1- β , CCL5, и IP-10. ИФН типа I представляют собой многочисленное семейство цитокинов, включающее в себя 13 подтипов ИФН- α , ИФН- β , - ϵ , - κ , - ω , - δ и - τ . (Theofilopoulos, *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 307-36 (2005)). Интерфероны типа III состоят из трех молекул ИФН- λ , называемых ИФН- λ 1, ИФН- λ 2 и ИФН- λ 3 (также называемых ИЛ-29, ИЛ-28A и ИЛ-28B, соответственно). Путем истощения и/или ослабления функции pDC, антитела против BDCA2, описанные в данном документе, обеспечивают более надежный подход к лечению, чем способы лечения, направленные на снижение специфических подтипов ИФН с помощью нейтрализующих антител. В дополнение к этому, pDC-специфический подход к лечению с использованием антител против BDCA2 является более селективным и потенциально более безопасным, чем глобальная блокада ИФН-ответа. Например, антитела против BDCA2, описанные в данном документе, эффективно устраняют ИФН типа I, полученные из pDC, сохраняя при этом другие источники ИФН, которые могут быть необходимы в случае вирусных инфекций.

В одном случае антитело против BDCA2, описанное в данном документе, или фармацевтическая композиция, содержащая антитело против BDCA2, описанное в данном документе, применяют для лечения ККВ у субъекта-человека, нуждающегося в этом. В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ легкой активности. В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ средней активности. В других случаях заболевание ККВ представляет собой заболевание ККВ тяжелой активности. В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой острую ККВ (ОККВ). В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой подострую ККВ (ПККВ). В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой хроническую ККВ (ХККВ). В определенных случаях заболевание ККВ представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ). В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой активную ККВ. В некоторых случаях заболевание ККВ представляет собой активную ККВ и субъект-человек имеет непереносимость и/или невосприимчивость

противомаларийной и местной стероидной терапии. В определенных случаях активное заболевание ККВ представляет собой ККВ с системными проявлениями волчанки и субъект-человек имеет непереносимость или невосприимчивость противомаларийной и/или местной стероидной терапии. В некоторых случаях активное заболевание ККВ представляет собой ККВ без системных проявлений волчанки и субъект-человек имеет непереносимость или невосприимчивость противомаларийной и/или местной стероидной терапии. В определенных случаях субъект-человек достигает клинически значимое снижение, например, уменьшение на 4 балла, оценки согласно Индексу-А распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI-A) по сравнению с базовым уровнем через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2. См. Albrecht et al., "The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus" *J Invest Dermatol.* 2005;125 (5): 889-94; Bonilla-Martinez et al., "The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus" *Arch Dermatol.* 2008;144 (2): 173-80; Klein et al., "Using the CLASI to assess disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus" *Arthritis Rheumatism.* 2009; 60: 903; Klein et al., "Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus" *Arch Dermatol.* 2011; 147 (2): 203-8; и Chakka et al., "Evaluating change in disease activity needed to reflect meaningful improvement in quality of life for clinical trials in cutaneous lupus erythematosus" *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun; 84 (6): 1562-1567. В некоторых случаях субъект-человек достигает клинически значимое снижение активности заболевания по сравнению с базовым уровнем согласно IGA, специфичной в отношении ККВ, например, оценки 0, 1, 2 или 3, через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2.

В другом случае антитело против BDCA2, описанное в данном документе, или фармацевтическая композиция, содержащая антитело против BDCA2, описанное в данном документе, применяют для лечения СКВ у субъекта-человека, нуждающегося в этом. В определенных случаях СКВ представляет собой активную СКВ. В некоторых случаях субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител. В определенных случаях субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител, и субъект-человек получает стандартную терапию от СКВ. В некоторых случаях СКВ представляет собой умеренную СКВ. В определенных случаях СКВ представляет собой тяжелую СКВ. В некоторых случаях СКВ представляет собой активную ККВ с активными в суставными и/или кожными проявлениями. В некоторых случаях в начале лечения субъект-человек имеет оценку SLEDAI-2K ≥ 6 , исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и органическое заболевание головного мозга. В определенных случаях в начале лечения субъект-человек имеет клиническую оценку SLEDAI-2K ≥ 4 , исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и

органическое заболевание головного мозга, антитела против двухцепочечной ДНК, низкий уровень компонентов комплемента C3 и/или C4, или лихорадку. В определенных случаях в начале лечения субъект-человек имеет оценку А согласно BILAG-2004 в ≥ 1 системе органов или оценку В согласно BILAG-2004 в ≥ 2 системах органов. В определенных случаях субъект-человек достигает ответа согласно SRI-4 через примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24 или 52 недели после начала лечения антителом против BDCA2. В определенных случаях субъект-человек достигает уровня ответа согласно Joint-50 через примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 24 или 52 недели после начала лечения антителом против BDCA2 у субъекта-человека, который имел опухлость и болезненность по меньшей мере 4 суставов в начале лечения. В определенных случаях субъект-человек имеет оценку согласно CLASI-A ≥ 10 на базовом уровне и достигает ответа согласно CLASI-50 через примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24 или 52 недели после начала лечения антителом против BDCA2.

В некоторых случаях антитело против BDCA2 вводят субъекту-человеку в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели посредством подкожной инъекции. В некоторых случаях субъекту вводят по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10 доз, по меньшей мере 11 доз, по меньшей мере 12 доз, или 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 доз. В некоторых случаях субъекту вводят дозы до тех пор, пока практикующий врач не сочтет, что в этом нет необходимости. В некоторых случаях субъекту вводят дозы в течение всей жизни субъекта. В некоторых случаях субъекту вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через примерно две недели после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях субъекту вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через примерно две недели, три недели, четыре недели или пять недель после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях нагрузочная доза составляет 225 мг. В некоторых случаях субъекту вводят вторую нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24, 25, или 26 недель (например, через восемнадцать недель) после первого введения антитела против BDCA2. В некоторых случаях вторая нагрузочная доза составляет 225 мг.

В некоторых случаях способ лечения субъекта-человека заключается в введении фармацевтической композиции антитела против BDCA2. Фармацевтическая композиция содержит антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл; сахарозу в концентрации 3%; L-гистидин в концентрации 20 mM; L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM; глутатион (GSH или комбинацию GSH и GSSG) в концентрации 0,4 mM; и полисорбат 80 (PS80) в концентрации 0,05%. В некоторых случаях фармацевтическая композиция имеет pH от 5,5 до 6,0. В одном случае фармацевтическая композиция имеет pH 5,7. Фармацевтическую композицию вводят подкожно каждые четыре недели, чтобы предоставить субъекту-человеку дозу антитела против BDCA2, составляющую 225 мг.

В некоторых вариантах осуществления во всех способах лечения, описанных выше, антитело против BDCA2 селективно связывается с эктодоменом BDCA2 человека и содержит: (i) домен VH, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VH из ВПВ059 (SEQ ID NO:7), и/или (ii) домен VL, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичен аминокислотной последовательности домена VL из ВПВ059 (SEQ ID NO:8); или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:7 и/или SEQ ID NO:8. В определенных случаях данные антитела против BDCA2: (i) связывают BDCA2 человека или яванской макаки, но не связывают значительным образом BDCA2 филогенетических видов, находящихся ниже приматов; и/или (ii) ингибируют TLR7/TLR9-индуцированную продукцию интерферон типа I и продукцию других цитокинов или хемокинов рDC-клетками человека; и/или (iii) опосредуют интернализацию BDCA2 с поверхности рDC; и/или (iv) снижают уровни CD32a и/или CD62L на поверхности рDC; и/или (v) истощают рDC in vitro путем АЗКЦ или КЗЦ.

В определенных вариантах осуществления во всех способах лечения, описанных выше, антитело против BDCA2 селективно связывается с эктодоменом BDCA2 человека и содержит: (i) HC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и/или (ii) LC, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; или отличается по меньшей мере на 1-5 аминокислотных остатков, но меньше чем на 40, 30, 20, 15 или 10 остатков, от SEQ ID NO:9 и/или SEQ ID NO:10.

Ниже приведены примеры практического применения данного изобретения. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем данного изобретения каким-либо образом.

Примеры

Пример 1: исследование фармакокинетики ВПВ059 во времени

В исследовании ККВ фазы 2 изучали фиксированные дозы ВПВ059, составляющие 50, 150 и 450 мг, вводимые подкожно (п/к) каждые 4 недели (1 р. / 4 нед.). Нагрузочную дозу вводили на 2-й неделе (для пациентов, получавших 50 мг п/к 1 р. / 4 нед., нагрузочная доза также составляла 50 мг; для пациентов, получавших 150 мг п/к 1 р. / 4 нед., нагрузочная доза также составляла 150 мг; и для пациентов, получавших 450 мг п/к 1 р. / 4 нед., нагрузочная доза также составляла 450 мг). Как показано на **фиг. 1**, данные три дозы ВПВ059 продемонстрировали отчетливую экспозицию с минимальным перекрытием. Наблюдаемая ФК соответствовала прогнозам модели ФК/ФД, указывая на то, что дозы, протестированные в данном исследовании, находились в пределах ожидаемого диапазона эффективности ВПВ059. Все дозы считались безопасными и хорошо переносимыми.

Была достигнута первичная конечная точка на 16-й неделе, определяемая как процентное изменение оценки по CLASI-A по сравнению с базовым уровнем (таблица 1), и был продемонстрирован дозозависимый эффект.

Таблица 1: процентное изменение оценки по CLASI-A (часть В) по сравнению с базовым уровнем на 16-й неделе, смешанная модель для повторных измерений - популяция MITT

	Плацебо (N=33)	ВІІВ059 50 мг (N=26)	ВІІВ059 150 мг (N=25)	ВІІВ059 450 мг (N=48)
Неделя 16, процентное изменение от базового уровня				
n	31	23	24	42
Среднее (СКО)	-15,03 (37,23)	-35,52 (33,35)	-47,11 (34,10)	-41,66 (37,33)
НК-среднее (СО)	-14,49 (6,43)	-38,78 (7,51)	-47,91 (7,47)	-42,48 (5,50)
Разность между НК-средними (95%-й ДИ)		-24,29 (-43,70,- 4,88)	-33,42 (-52,71,- 14,12)	-27,99 (-44,55, - 11,42)
p-значение (ВІІВ059 по сравнению с плацебо)		0,015	<0,001	0,001

Примечание 1: выполняется модель повторного измерения модели смешанного эффекта (MMRM), используя группу воздействия, визит в рамках исследования, визит в рамках исследования по типу взаимодействия для воздействия, ДКВ (да/нет), оценку согласно CLASIA (≤ 10 по сравнению с > 10) в качестве ковариат фиксированного эффекта. В модели MMRM использовалась неструктурированная ковариационная структура.

Примечание 2: для субъектов, воздействие на которых считалось безуспешным, для расчета значений для всех визитов после безуспешного воздействия используется значение «хуже базового уровня» или «последнее значение до безуспешного воздействия». Данные после прекращения участия субъектов цензируются.

Примечание 3: для субъектов из PV1 части В, которые прошли воздействие вплоть до 12-й недели, но не смогли повторно согласиться на PV2, данные для этих пациентов на 16-й неделе рассчитывали с использованием прогнозируемого значения из модели MMRM для абсолютного значения.

Сокращения: СКО=среднеквадратическое отклонение, СО=стандартная ошибка, ДИ=доверительный интервал, ММРМ=смешанные модели повторных измерений, НК=наименьший квадрат, МГТТ=измененная популяция субъектов, которым назначено исследуемое воздействие.

Статистически значимые различия были достигнуты для доз, составляющих 150 мг и 450 мг. Также продемонстрировали эффективность ВПВ059 в разных подгруппах, в частности - с дозами, составляющими 150 мг и 450 мг, в то время как доза в 50 мг продемонстрировала более противоречивые клинические результаты (**фиг. 2**). В целом, данные фазы 2 указывают на то, что для достижения клинически значимых улучшений активности кожного заболевания ККВ по нескольким пороговым значениям и подгруппам необходима доза ВПВ059, составляющая ≥ 150 мг.

Выполняли характеристику взаимосвязи между экспозицией ВПВ059 в сыворотке крови и его эффективностью (оцениваемой на основании CLASI-A) у участников с СКВ с использованием данных из исследования фазы 2. Влияние ВПВ059 на процентное изменение по сравнению с базовым уровнем оценки CLASI-A на 16-й неделе описывали с использованием функции Emax. Прогнозируемые моделью остаточные концентрации использовали в качестве исходных данных для анализа ответа на экспозицию. Точечная оценка концентрации ВПВ059, в ассоциации с 90% максимального эффекта (ЕС90) для CLASI-A (10,1 мкг/мл), была сопоставима с IC90 для ИФН- α (9,7 мкг/мл). На **фиг. 3** показаны наблюдаемое ($\pm$ СКО) и прогнозируемое (90%й ДИ) изменения по сравнению с базовым уровнем в оценке по CLASI-A на 16-й неделе (первичная конечная точка) в зависимости от остаточных концентраций ВПВ059 у участников с ККВ. Доля участников, достигших ответа по CLASI-50, увеличивалась с увеличением экспозиций ВПВ059, при этом максимальная эффективность, по оценкам, достигалась при экспозициях, соответствующих дозе 150 мг п/к 1 р. / 4 нед. (около IC90 для ИФН- α).

Следует отметить, что доза в 50 мг привела к снижению эффективности, позволяя предположить, что помимо интернализации BDAC2 необходима регуляция уровня ИФН- α ниже по каскаду, чтобы максимизировать терапевтическую пользу ВПВ059 у участников с ККВ.

Пример 2: выбор доз для исследований ККВ фазы 3

Использовали модели оценки зависимости ответа от экспозиции для моделирования схем воздействия ВПВ059 п/к 1 р. / 4 нед. Для исследований фазы 3, на основании уровней экспозиции у участников, достигших ЕС90 или выше по CLASI-A, выбрана доза, составляющая 225 мг п/к 1 р. / 4 нед.

Фиг. 4 представляет собой модельное прогнозирование, показывающее процент участников с уровнями ВПВ059, превышающими 10,1 мкг/мл (или ЕС90 по CLASI-A), а **фиг. 5** представляет собой модельное прогнозирование, показывающее динамику ФК во времени после приема ВПВ059 в дозах, составляющих 150 мг и 225 мг. Модельное прогнозирование показывает, что у большей доли участников, получавших дозу в 225 мг, показатель ЕС90 был бы выше по сравнению с дозой в 150 мг на 16-й неделе. При дозе в

50 мг меньше чем у 5% субъектов остаточные уровни ВПВ059 были выше ЕС90, что привело к снижению эффективности на 16-й неделе (**фиг. 3**). Основываясь на анализе зависимости ответа от экспозиции в ходе исследования фазы 2 ожидается, что доза в 225 мг п/к 1 р. / 4 нед. максимально увеличит потенциальную эффективность ВПВ059 у участников с ККВ. Ожидается, что уровни экспозиции при остаточной концентрации предлагаемой дозы для фазы 3 останутся выше ЕС90 по CLASI-A для по меньшей мере 80% участников.

Также оценивали влияние иммуногенности на экспозицию ВПВ059 в связи с выбором дозы для фазы 3. Для участников с ККВ из исследования фазы 2: 5 участников (19,2%), 4 участников (16,0%) и 5 участников (10,4%) в группах воздействия ВПВ059 в дозе, составляющей 50 мг, 150 мг и 450 мг, соответственно, были определены как положительные в отношении антител против ВПВ059. Все участники из группы плацебо были отрицательными в отношении антител против ВПВ059. Как показано на **фиг. 5**, у участников, которые были АПЛП-положительными при приеме дозы в 150 мг в исследовании фазы 2 (закрашенные точки на **фиг. 5**), уровни экспозиции постоянно превышали ЕС90 во время фазы воздействия. Во время фазы 3, предполагая, что частота наличия АПЛП составляет 19%, ожидается, что экспозиция ВПВ059 останется выше эффективных уровней для по меньшей мере 80% участников, получивших дозу в 225 мг (закрашенная область на правой панели **фиг. 5**). Это указывает на то, что влияние иммуногенности на экспозицию, как ожидается, не приведет к клинически значимым различиям в эффективности или безопасности.

В целом, 225 мг ВПВ059 п/к 1 р. / 4 нед. является подходящей дозой для ККВ, что основано на безопасности, ФК, ФД (интернализация BDCA2), эффективности и экстраполированной ингибирующей активности (концентрация, приводящая к 90%-му ингибированию ответа [IC90]) - продукции ИФН- α клетками pDC.

Пример 3: план исследования ККВ фазы 3

Данное исследование представляет собой рандомизированное, двойное заслепленное, плацебо-контролируемое, многоцентровое испытание фазы 3 (**фиг. 6А**). Около 384 участников из 160 участков по всему миру зарегистрированы и случайным образом распределены в соотношении 2:1 в каждом исследовании для получения либо 225 мг ВПВ059 п/к 1 р. / 4 нед., либо соответствующего плацебо, соответственно, в течение 24-недельного периода двойного заслепленного плацебо-контролируемого (ДЗПК) воздействия. Впоследствии участники, завершившие период ДЗПК-воздействия, продолжают 28-недельный период слепого продленного (СП) воздействия, в течение которого все участники получают 225 мг ВПВ059 п/к 1 р. / 4 нед. и сохраняется заслепленность к первоначально назначенному воздействию.

Участники исследования имеют активную ККВ с системными проявлениями или без них и невосприимчивость и/или непереносимость противомаларийных препаратов. Диагноз ККВ гистологически подтвержден в прошлом или при скрининге. Активность заболевания определяется согласно CLASI-A. У всех участников должны быть активные

кожные проявления, определяемые как: общая оценка по CLASI-A ≥ 10 и оценка по CLA-IGA-R ≥ 3 , выявленные при скрининге и подтвержденные при рандомизации, и по меньшей мере 1 поражение ПККВ с минимальной оценкой эритемы по CLASI-A ≥ 2 и оценкой чешуек по CLASI-A ≥ 1 , и/или по меньшей мере одно активное поражение ХККВ с минимальной оценкой эритемы по CLASI-A ≥ 2 и оценкой рубцевания по CLASI-D ≥ 1 , оценкой эритемы по CLA-IGA-R ≥ 3 и оценкой ≥ 1 по 4 морфологическим характеристикам в совокупности по CLA-IGA-R (чешуйки, отек, вовлечение фолликулов или вторичные изменения). К участию в исследованиях допускаются участники с одновременной активной ОККВ в дополнение к активным поражениям ПККВ и/или ХККВ, с СКВ или без нее. В дополнение к этому, участники скрининга должны иметь документацию о текущем отсутствии ответа на противомаларийное лечение, которое применялось в течение ≥ 12 недель, или о ранее документированном прекращении приема противомаларийного препарата из-за плохой переносимости и/или побочного эффекта, и/или отсутствия терапевтического эффекта после 12 недель применения. Другие стандартные средства лечения волчанки, такие как пероральные кортикостероиды, микофенолат или азатиоприн, но не ограничиваясь ими, разрешены в соответствии со спецификациями, описанными в протоколе, и должны быть начаты по меньшей мере за 12 недель до рандомизации. Любое лечение, получаемое при рандомизации, должно стабильно применяться в течение всего периода исследования.

Целью данного исследования фазы 3 является подтверждение эффективности и безопасности ВПВ059 у участников с активной ККВ с системными проявлениями или без них, которые имеют непереносимость или невосприимчивость лечения противомаларийными препаратами.

В данном исследовании будут реализованы определенные на региональном уровне первичные и ключевые вторичные конечные точки. Один набор конечных точек определен для США, а другой набор конечных точек - для остальных стран мира (ОСМ).

Основной целью будет продемонстрировать эффективность ВПВ059 в снижении активности заболевания ККВ, оцениваемой на основании частоты ответов 0 или 1 по оценке согласно CLA-IGA-R, определяемой как чистая или почти чистая кожа при активности заболевания, у участников, получавших ВПВ059, по сравнению с участниками, получавшими плацебо, на 16-й неделе в США, и по частоты ответов согласно CLASI-70 у участников, получавших ВПВ059, по сравнению с участниками, получавшими плацебо, на 24-й неделе в ОСМ. CLASI-70 определяется как снижение оценки согласно CLASI-A по меньшей мере на 70% по сравнению с базовым уровнем (таблица 2).

Таблица 2: первичная и ключевые вторичные конечные точки исследования ККВ фазы 3

Цели и конечные точки исследования части В (фазы 3) - США	
Первичная цель	Первичная конечная точка

Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания, измеряемой с помощью CLA-IGA-R, у участников с активной ПККВ и/или ХККВ с системными проявлениями или без них, и с невосприимчивостью и/или непереносимостью противомалерийных препаратов.	Доля участников, достигших оценки активности заболевания, составляющей 0 или 1, по CLA-IGA-R, определяемой как чистая или почти чистая кожа, на 16-й неделе.
Ключевые вторичные цели	Ключевые вторичные конечные точки (с учетом множественности)
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания в виде эритемы или 4 морфологических характеристик, совместно измеренных с помощью CLA-IGA-R, у участников с активной ПККВ и/или ХККВ с системными проявлениями или без них, и с невосприимчивостью и/или непереносимостью противомалерийных препаратов. Гипотеза: ВПВ059 улучшает показатель активность кожного заболевания ККВ в достижении чистого или почти чистого состояния кожи при эритеме, измеряемый с помощью CLA-IGA-R, у всех участников, по сравнению с плацебо и стандартным лечением (СЛ).	Доля участников, которые достигли оценки 0 или 1 касательно характеристики эритемы согласно CLA-IGA-R на 16-й неделе. Доля участников, которые достигли улучшения 1 морфологических характеристик в совокупности согласно CLA-IGA-R 4 по меньшей мере на 1 уровень на 16-й неделе.
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания, измеряемой на основании оценки по CLASI-A, у участников с активной ПККВ и/или ХККВ с системными проявлениями	Доля участников, которые достигли ответа по CLASI-70, определяемого как снижение базовой оценки по CLASI-A на $\geq 70\%$, на 16-й неделе.

или без них, и с рефрактерностью и/или непереносимостью противомаларийных препаратов.	
Цели и конечные точки исследования части В (фазы 3) - ОСМ	
Первичная цель	Первичная конечная точка
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания, измеряемой на основании оценки по CLASI-A, у участников с активной ПККВ и/или ХККВ с системными проявлениями или без них, и с рефрактерностью и/или непереносимостью противомаларийных препаратов.	Доля участников, которые достигли ответа по CLASI-70, определяемого как снижение оценки по CLASI-A на $\geq 70\%$ от базового уровня до 24-й недели.
Ключевые вторичные цели	Ключевые вторичные конечные точки
Оценить эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в достижении клинически значимого улучшения показателя активности кожного заболевания, измеряемого с помощью CLA-IGA-R.	Доля участников, достигших оценки активности заболевания, составляющей 0 или 1, по CLA-IGA-R, определяемой как чистая или почти чистая кожа, на 24-й неделе.
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания, измеряемой с помощью характеристики эритемы по CLA-IGA-R или с помощью 4 морфологических характеристик в совокупности, у участников с активной ПККВ и/или ХККВ с системными проявлениями или без них, и с невосприимчивостью и/или непереносимостью противомаларийных препаратов.	Доля участников, которые достигли оценки 0 или 1 касательно характеристики эритемы согласно CLA-IGA-R на 24-й неделе. Доля участников, которые достигли улучшения 4 морфологических характеристик в совокупности по меньшей мере на 1 уровень на 24-й неделе.

Ключевыми вторичными целями (таблица 2) будет оценить эффективность

ВПВ059 в дозе 225 мг п/к 1 р. / 4 нед. по сравнению с плацебо в снижении активности кожного заболевания, измеряемой как оценка от 0 до 1 согласно CLA-IGA-R, как характеристика эритемы согласно CLA-IGA-R или как 4 морфологические характеристики в совокупности, у участников на 16-й неделе в США и на 24-й неделе в ОСМ, и как частота ответов по CLASI-70 на 16-й неделе в США.

Ключевые вторичные конечные точки, обосновывающие вторичные цели, представлены в **таблице 2**.

Подходящим участникам, которые завершат период воздействия исследуемым препаратом по 52-ю неделю, будет предложено принять участие в долгосрочном продленном (ДП) исследовании. Участники, которые преждевременно прекращают участие в исследовании или прием исследуемого препарата, а также участники, которые завершили продленный период заслепленного воздействия, но решили не участвовать в ДП, пройдут 24-недельный период последующего наблюдения по изучению безопасности (ПНИБ).

ДП-исследование будет многоцентровым, открытым, интервенционным исследованием, в котором примут участие около 400-500 участников из родительских исследований фазы 3. В данном ДП-исследовании планируется осуществление дальнейшей оценки профиля безопасности и эффективности ВПВ059 на протяжении по меньшей мере дополнительных 2 лет наблюдения. Подходящая популяция будет включать в себя всех участников, завершивших два 52-недельных исследования фазы 3, которые согласятся продолжить свое участие. Первичной целью ДП-исследования будет оценить долгосрочную безопасность (общую экспозицию и частоты нежелательных явлений [НЯ]) ВПВ059. Предлагаемая для ДП-исследования доза ВПВ059, составляющая 225 мг п/к 1 р. / 4 нед., идентична дозе, запланированной для применения в исследовании ВПВ059 фазы 3.

Альтернативное схематическое изображение плана исследования ККВ представлено на **фиг. 6В**.

Пример 4: выбор доз для исследований СКВ фазы 3

В исследовании СКВ фазы 2 изучали фиксированные дозы ВПВ059, составляющие 50, 150 и 450 мг, вводимые подкожно (п/к) каждые 4 недели (1 р. / 4 нед.). Как показано на **фиг. 7**, дозы в 50, 150 и 450 мг, продемонстрировали отчетливую экспозицию с минимальным перекрытием при СКВ. Наблюдаемая ФК соответствовала прогнозам модели ФК/ФД, указывая на то, что дозы, протестированные в исследовании СКВ фазы 2, находились в пределах терапевтического диапазона ВПВ059. Все дозы считались безопасными и хорошо переносимыми.

Выполняли анализ «экспозиция-ответ» (ЭО) для характеристики взаимосвязей между экспозицией и эффективностью ВПВ059, измеряемой на основании Индекса ответа при СКВ - 4 (SRI-4). Впоследствии ЭО-модели использовали для выполнения моделирования клинических испытаний для поддержки выбора режима введения доз для фазы 3 у участников с активной СКВ.

Модель SRI-4 была разработана с использованием данных исследования, которое

включало в себя пациентов, получавших плацебо (43%), и пациентов в основном активного воздействия, получавших ВПВ059 в дозе 450 мг (48%). Оставшиеся 9% данных были поровну распределены между более низкими дозами, составляющими 50 и 150 мг. ЭО-модель вероятности SRI 4 представляла собой модель логистической регрессии, включающую в себя динамику мощности плюс кусочно-линейную функцию Средн. ВПВ059 (фиксированную до 55 мкг/мл на основе анализа чувствительности). **Фиг. 8** предоставляет собой прогнозируемую долю (95%-й ДИ) пациентов с SRI 4 из смоделированных наборов данных (пунктирная линия), наложенную на наблюдаемые данные (сплошная линия), по сравнению с Средн. ВПВ059.

Моделирование клинических испытаний выполняли с использованием окончательных ЭО-моделей для ответов SRI 4, чтобы обеспечить информацию для выбора дозы на этапе 3 для участников с СКВ. Более высокие дозы ВПВ059 приводили к более высокой вероятности успеха в достижении значительной разницы в ответе согласно SRI 4 на лечение по сравнению с плацебо (**фиг. 9**).

Для данного исследования фазы 3 предложены дозы ВПВ059, составляющие 225 мг (низкая доза) и 450 мг (высокая доза), п/к 1 р. / 4 нед., с дополнительной дозой на 2-й неделе. Экспозиция, связанная с дозами в диапазоне от 50 мг до 450 мг 1 р. / 4 нед. (с дополнительной дозой на 2-й неделе), считалась хорошо переносимой среди участников с СКВ и/или ККВ в предшествующих клинических исследованиях. Ожидается, что уровни экспозиции при остаточной концентрации дозы в 225 мг будут оставаться стабильно выше, чем IC_{90} для ИФН- α , связанного с эффективностью ВПВ059 в фазе 2 (**фиг. 10**), и объяснят уровень иммуногенности, составляющий до 19%, наблюдаемый в фазе 2, что, как ожидается, не повлияет на эффективность.

Пример 5: план исследования СКВ фазы 3

Исследование фазы 3 будет представлять собой рандомизированное, двойное слепленное, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности ВПВ059 у участников с активной СКВ (**фиг. 11А**). Будет зарегистрировано около 540 участников (по 180 на группу воздействия на исследование) по всему миру, и их рандомизированно распределят в соотношении 1:1:1 для получения 450 мг ВПВ059 или 225 мг ВПВ059, п/к 1 р. / 4 нед., или соответствующего плацебо, соответственно, в течение 52-недельного периода ДЗПК-воздействия с последующим периодом ПНИБ (без воздействия) продолжительностью 24 недели. Участники, завершившие исследования фазы 3, получают право на участие в отдельном долгосрочном продленном (ДП) исследовании.

Все участники будут иметь диагностированную СКВ и активность заболевания от умеренной до тяжелой. Все участники будут получать стабильное фоновое небиологическое стандартное лечение (СЛ) волчанки, с требованием о начале терапии за ≥ 12 недель до входа в исследование и стабильной дозе на протяжении по меньшей мере 4 недель до рандомизации. Через четыре недели после приема первой дозы участникам, получающим базовую дозу кортикостероидов > 10 мг/сут, потребуется начать

обязательное снижение дозы кортикостероидов для достижения целевой дозы кортикостероидов в 7,5 мг/сут. В течение 5-й и 12-й недель будет разрешено однократное введение кортикостероидов.

В исследование будут включены участники с активной СКВ, которые получают стандартное фоновое лечение волчанки.

1. На момент получения информированного согласия участнику должно быть ≥ 16 лет, если это разрешено местными нормативными актами.

2. Участник должен иметь диагностированную СКВ и он должен соответствовать критериям классификации EULAR/ACR 2019 для СКВ по меньшей мере за 24 недели до скрининга квалифицированным врачом, согласно классификации

3. Участник имеет модифицированную оценку по SLEDAI-2K ≥ 6 (исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и органический мозговой синдром) при скрининге (выявленные) и рандомизации согласно следующему:

если 4 балла из требуемых входных значений SLEDAI-2K относятся к артриту, то также должно

быть по меньшей мере 4 сустава, которые одновременно характеризуются опухлостью и болезненностью (при этом по меньшей мере 4 из них приходится на проксимальные межфаланговые суставы, пястно-фаланговые суставы или лучезапястные суставы), основываясь на оценке по 28 суставам.

Если 2 балла из требуемых входных значений SLEDAI-2K вызваны сыпью, сыпь должна быть связана с кожными проявлениями ОККВ, ПККВ и/или ХККВ (например, ДКВ).

4. Участник имеет модифицированную клиническую оценку по SLEDAI-2K ≥ 4 (исключая антитела против дцДНК, низкий уровень компонентов комплемента C3 и/или C4, алопецию, лихорадку, связанную с волчанкой головную боль и органический мозговой синдром) при скрининге (выявленные) и рандомизации.

5. Участник имеет оценку A по BILAG-2004 в ≥ 1 системе органов или оценку B по BILAG-2004 в ≥ 2 системах органов при скрининге (выявленные) и рандомизации.

Участник должен проходить лечение ОДНИМ из следующих стабильных стандартных фоновых терапевтических средств, начатое за ≥ 12 недель до скрининга и в стабильной дозе за ≥ 4 недели до рандомизации:

противомаларийное лечение в комбинации с кортикостероидами и/или иммуносупрессорами

противомаларийное средство в качестве самостоятельного лечения

лечение пероральными кортикостероидами (ПКС) и/или иммуносупрессорами.

6. На момент скрининга участник имеет ОДНО из следующего, согласно центральной лаборатории:

АПЛП $\geq 1:80$ по результатам иммунофлуоресцентного анализа

антитела против дцДНК выше нормальных уровней

антитела против Smith выше нормальных уровней

Первичные и ключевые вторичные цели и конечные точки данного исследования представлены в **таблице 3**.

Таблица 3: первичные и ключевые вторичные цели и конечные точки

Первичная цель	Первичные конечные точки
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо у участников с активной СКВ, получающих фоновую стандартную терапию, в снижении активности заболевания	Доля участников, которые достигли ответа по SRI-4 на 52-й неделе. Составная конечная точка SRI-4 определяется по следующим критериям: i. уменьшение оценки SLEDAI-2K на ≥ 4 балла по сравнению с базовым уровнем; и ii. не затронута ни одна новая система органов, что определяется как отсутствие новой системы органов с оценкой А по BILAG-2004, и не больше чем 1 новая система органов с оценкой В по BILAG-2004 по сравнению с базовым уровнем; и iii. отсутствие ухудшения активности заболевания волчанкой по сравнению с базовым уровнем, что определяется как увеличение на $< 0,3$ балла 3-балльной оценки PGA-VAS; и iv. отсутствие изменений в определенных протоколом правилах приема медицинских препаратов
Ключевые вторичные цели	Ключевые вторичные конечные точки
Продemonстрировать раннее начало эффективности ВПВ059 по сравнению с плацебо у участников с активной СКВ, и которые получают стандартную фоновую	Доля участников, которые достигли ответа по SRI-4 на 24-й неделе.

терапию от волчанки, в снижении активности заболевания	
Продemonстрировать органоспецифическую эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо у участников с активной СКВ, которые получают стандартную фоновую терапию от волчанки, в снижении активности заболевания суставов	Доля участников с по меньшей мере 4 суставами (отеками и болезненными) на базовом уровне, которые достигли ответа по Joint-50 на 52-й неделе.
Продemonстрировать эффект ВПВ059 по сравнению с плацебо в сокращении применения ПКС	Доля участников с ПКС ≥ 10 мг/сутки на базовом уровне, которые достигли сокращения ПКС до $\leq 7,5$ мг/сутки, на 40-й неделе, что сохраняется к 52-й неделе без ухудшения заболевания с 40-й до 52-й недели.
Продemonстрировать органоспецифическую эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо у участников с активной СКВ, которые получают стандартную фоновую терапию от волчанки, в снижении активности кожного заболевания	Доля участников с оценкой по CLASI-A, составляющей ≥ 10 на базовом уровне, которые достигли ответа по CLASI-50 на 16-й неделе
Продemonстрировать эффективность ВПВ059 по сравнению с плацебо у участников с активной СКВ, получающих фоновую стандартную терапию от волчанки, в	Годовая частота обострений по 52-ю неделю.

снижении частоты обострений вплоть до 52-й недели	
--	--

Альтернативное схематическое изображение плана исследования СКВ представлено на **фиг. 11В**.

Другие варианты осуществления

Хотя данное изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кожной красной волчанки (ККВ) или системной красной волчанки (СКВ) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий в себя подкожное введение субъекту-человеку антитела против BDCA2 в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели, при этом антитело против BDCA2 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат:

(а) области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом

VH-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1;

VH-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и

VH-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:3; и

(b) CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом

VL-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4;

VL-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и

VL-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2 через примерно две недели после первого введения антитела против BDCA2.

3. Способ лечения кожной красной волчанки (ККВ) или системной красной волчанки (СКВ) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий в себя подкожное введение субъекту-человеку антитела против BDCA2 в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели, при этом субъекту-человеку вводят нагрузочную дозу антитела против BDCA2, составляющую 225 мг, через две недели после первого введения антитела против BDCA2, при этом антитело против BDCA2 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат:

(а) области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом

VH-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:1;

VH-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2; и

VH-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ

ID NO:3; и

(b) CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом

VL-CDR1 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4;

VL-CDR2 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:5; и

VL-CDR3 состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:6.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую нагрузочную дозу антитела против BDCA2.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что вторая нагрузочная доза составляет 225 мг.

6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели в течение по меньшей мере 16 недель.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 вводят в дозе, составляющей 225 мг, каждые четыре недели в течение по меньшей мере 52 недель.

8. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят по меньшей мере четыре дозы антитела против BDCA2.

9. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят по меньшей мере двенадцать доз антитела против BDCA2.

10. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят по меньшей мере четырнадцать доз антитела против BDCA2.

11. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят по меньшей мере шестнадцать доз антитела против BDCA2.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание ККВ представляет собой умеренную ККВ.

13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание ККВ представляет собой тяжелую ККВ.

14. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что тип ККВ представляет собой острую ККВ (ОККВ).

15. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что тип ККВ представляет собой подострую ККВ (ПККВ).

16. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что тип ККВ представляет собой хроническую ККВ (ХККВ).

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что ХККВ представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ).

18. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание ККВ представляет собой активную ККВ.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что активная ККВ представляет собой таковую с системными проявлениями волчанки и субъект-человек имеет непереносимость или невосприимчивость противомалырийной терапии.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что активная ККВ представляет собой таковую без системных проявлений волчанки и субъект-человек имеет непереносимость или невосприимчивость противомалырийной терапии.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъект-человек достигает клинически значимое снижение оценки согласно Индексу-А распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI-A) по сравнению с базовым уровнем через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2.

22. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъект-человек достигает клинически значимое снижение активности заболевания согласно CLA-IGA-R, специфичной в отношении ККВ, по сравнению с базовым уровнем через примерно от шестнадцати недель до примерно 24 недель после первого введения антитела против BDCA2.

23. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание СКВ представляет собой активную СКВ.

24. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител.

25. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что субъект-человек имеет активную СКВ, положительную в отношении аутоантител, и субъект-человек получает стандартную терапию от СКВ.

26. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание СКВ представляет собой умеренную СКВ.

27. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что заболевание СКВ представляет собой тяжелую СКВ.

28. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что в начале лечения субъект-человек имеет модифицированную SLEDAI-2K ≥ 6 , исключая алопецию, лихорадку, связанную с волчанкой головную боль и органическое заболевание головного мозга.

29. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что в начале лечения субъект-человек имеет клиническую оценку SLEDAI-2K ≥ 4 , исключая алопецию, связанную с волчанкой головную боль и органическое заболевание головного мозга, антитела против двухцепочечной ДНК, низкий уровень компонентов комплемента C3 и/или C4, или лихорадку.

30. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что в начале лечения субъект-человек имеет оценку А согласно BILAG-2004 в ≥ 1 системе органов или оценку В согласно BILAG-2004 в ≥ 2 системах органов.

31. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что на субъекта-человека

воздействуют противомаларийным агентом, пероральным кортикостероидом и/или иммуносупрессивным агентом до начала лечения антителом против BDCA2.

32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 составлено в виде стерильной жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл;
сахарозу в концентрации 3%;
L-гистидин в концентрации 20 mM;
L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM;
глутатион в концентрации 0,4 mM; и
полисорбат-80 (PS80) в концентрации 0,05%,
при этом фармацевтическая композиция имеет pH 5,7.

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что:

(i) VH содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8;

(ii) VH содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или

(iii) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина, при этом:

(i) тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10;

(ii) тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; или

(iii) тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

35. Предварительно заполненный шприц, содержащий стерильный препарат антитела против BDCA2, при этом предварительно заполненный шприц приспособлен для подкожного введения антитела против BDCA2 в фиксированной дозе, составляющей 225 мг, и при этом антитело против BDCA2 содержит вариабельный домен тяжелой цепи

иммуноглобулина (VH) и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL), при этом VH и VL, соответственно, содержат:

(а) области, определяющие комплементарность (CDR), в VH - VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, при этом

VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1;

VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2; и

VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3; и

(b) CDR в VL - VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, при этом

VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4;

VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:5; и

VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:6.

36. Предварительно заполненный шприц по п. 35, отличающийся тем, что:

(i) VH содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8;

(ii) VH содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и VL содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или

(iii) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8.

37. Предварительно заполненный шприц по п. 35 или п. 36, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина, при этом:

(i) тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10;

(ii) тяжелая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; или

(iii) тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

38. Предварительно заполненный шприц по любому из пп. 35-37, отличающийся тем, что антитело против BDCA2 составлено в виде стерильной жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

антитело против BDCA2 в концентрации 150 мг/мл;

сахарозу в концентрации 3%;

L-гистидин в концентрации 20 mM;

L-аргинин-HCl в концентрации 100 mM;

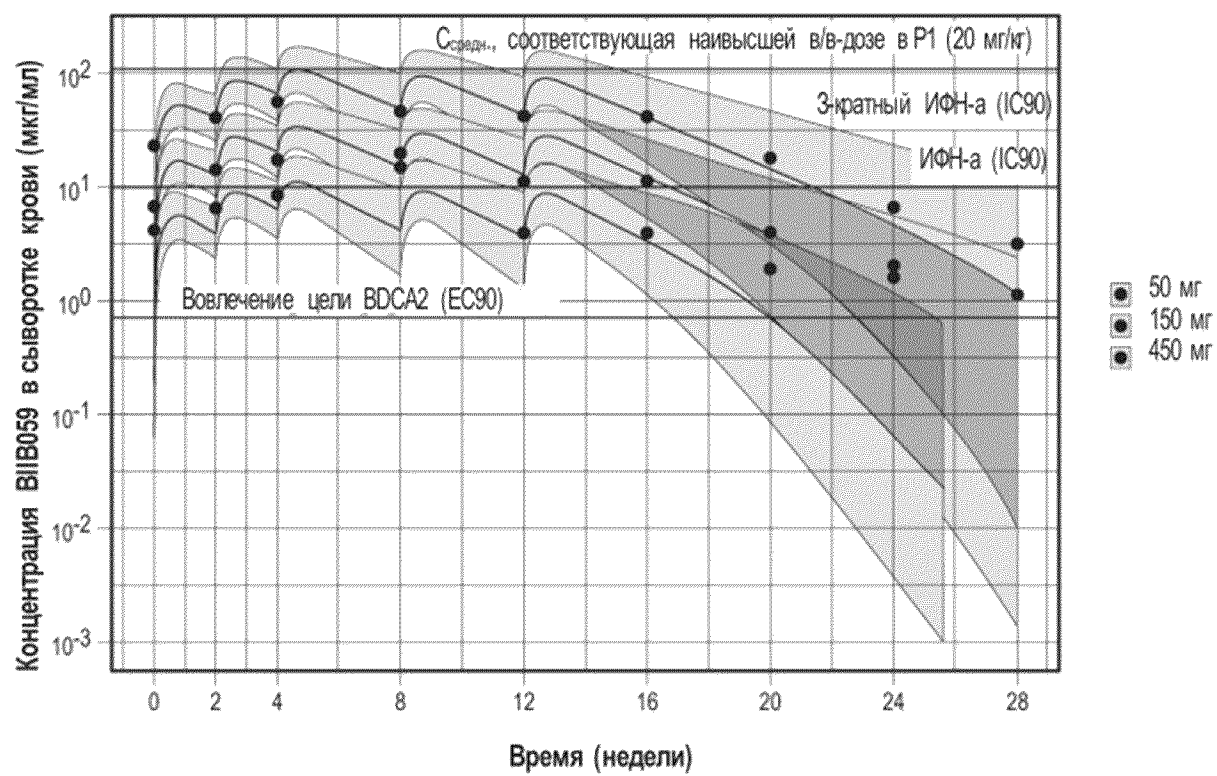
глутатион в концентрации 0,4 mM; и

полисорбат-80 (PS80) в концентрации 0,05%,

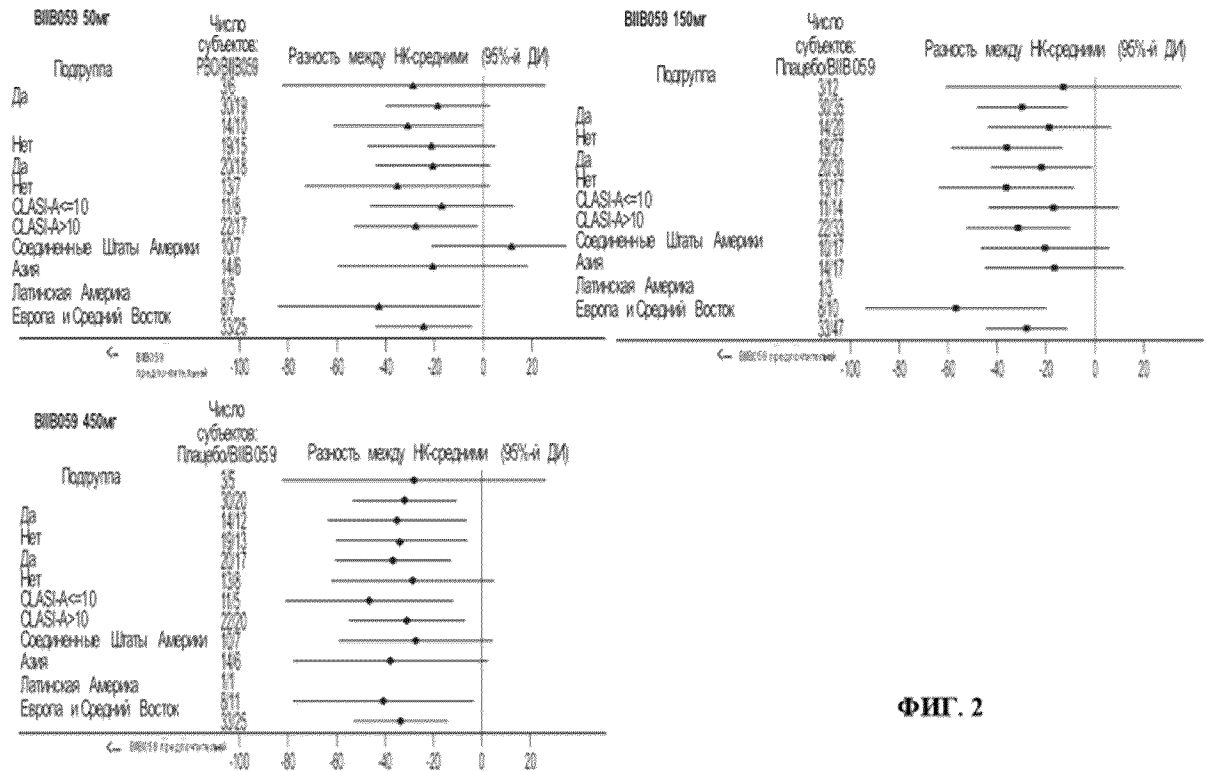
при этом фармацевтическая композиция имеет pH 5,7.

39. Предварительно заполненный шприц по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что предварительно заполненный шприц представляет собой стеклянный флакон из прозрачного стекла типа 1 согласно Фармакопее Соединенных Штатов Америки или Европейской Фармакопее, который закупорен резиновой пробкой.

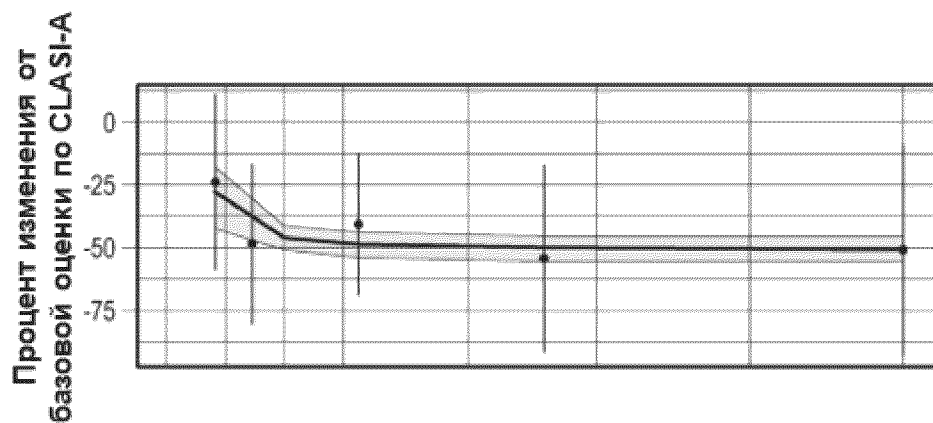
По доверенности



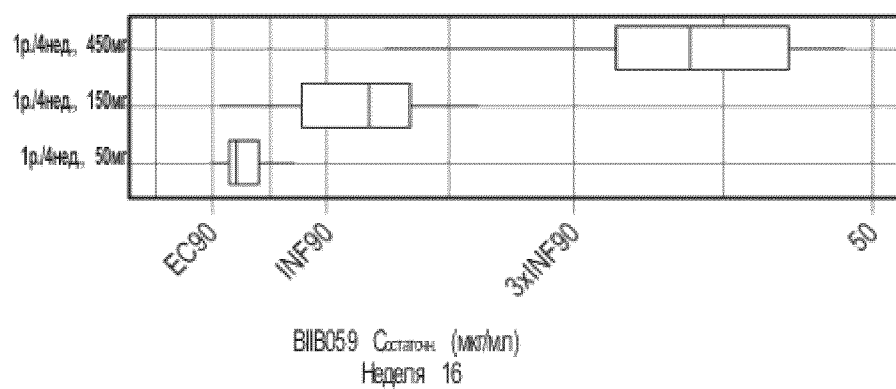
ФИГ. 1



ФИГ. 2

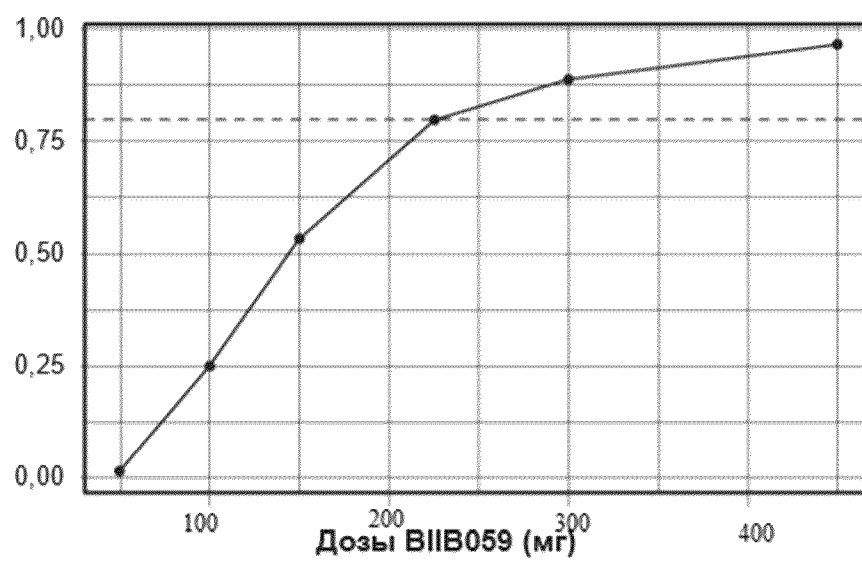


ФИГ. 3А

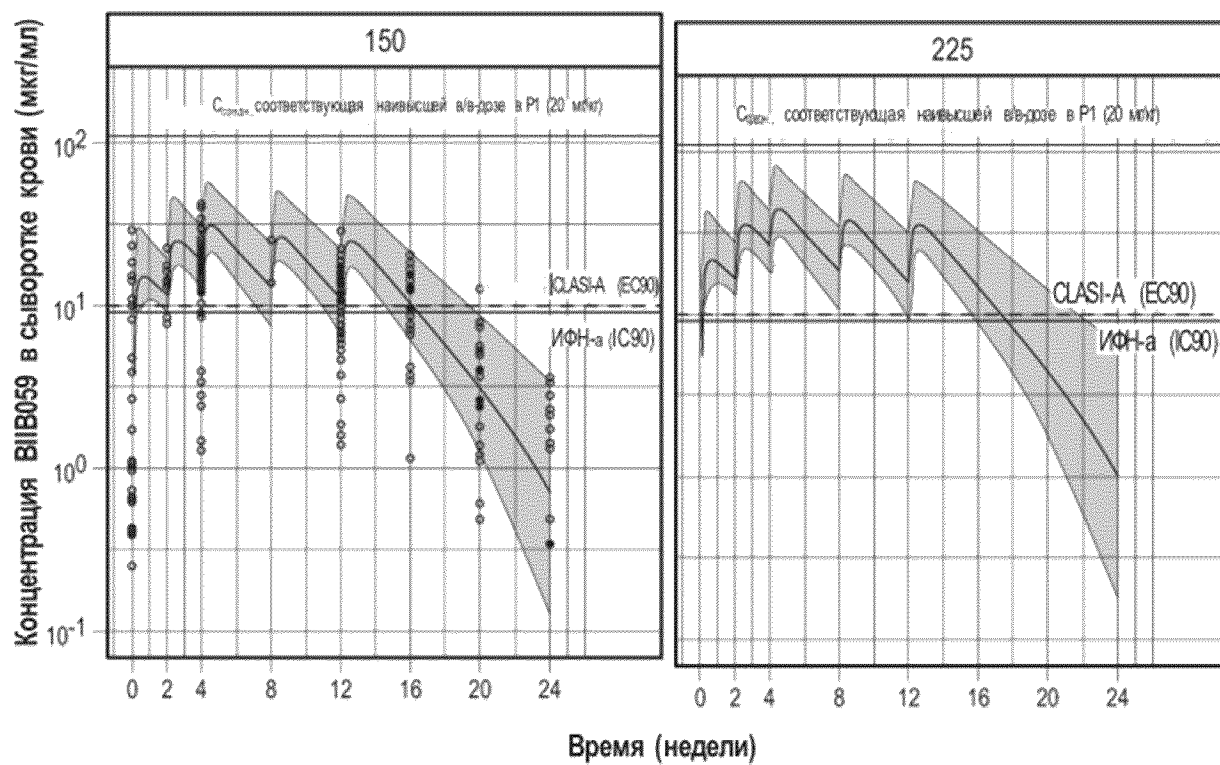


ФИГ. 3В

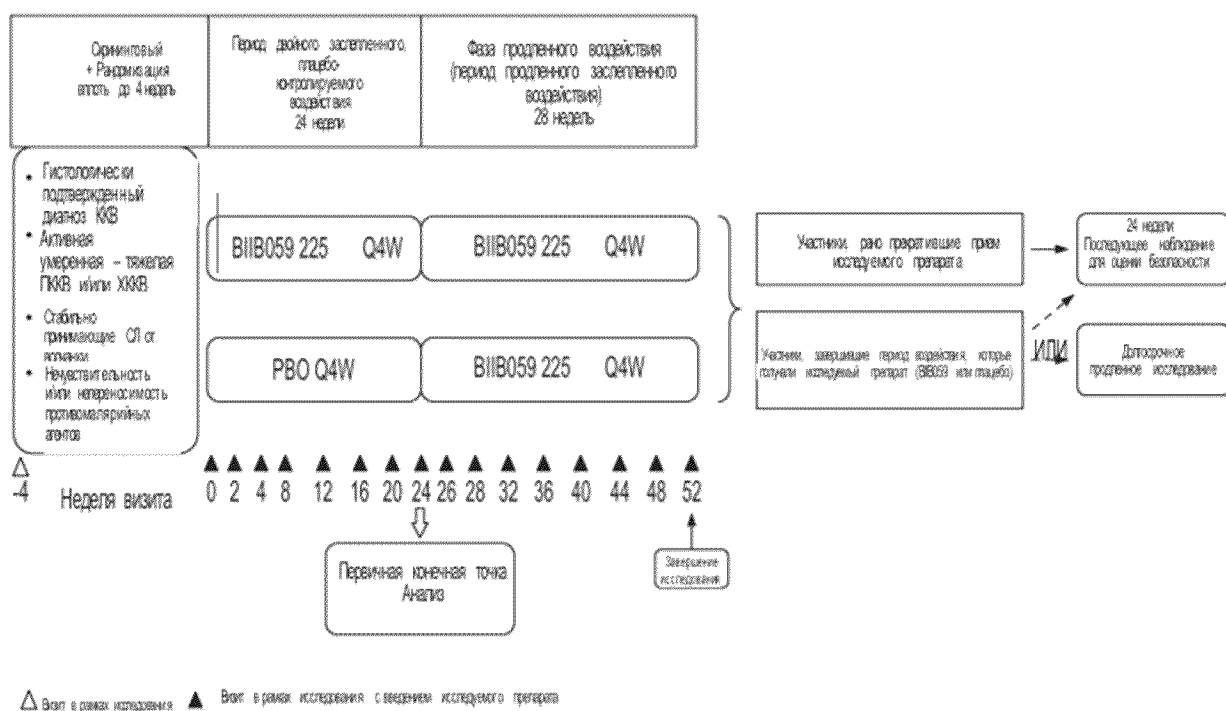
Доля участников с уровнями ВПВ059
выше, чем ЕС90 по CLASI-A, на 16-й неделе



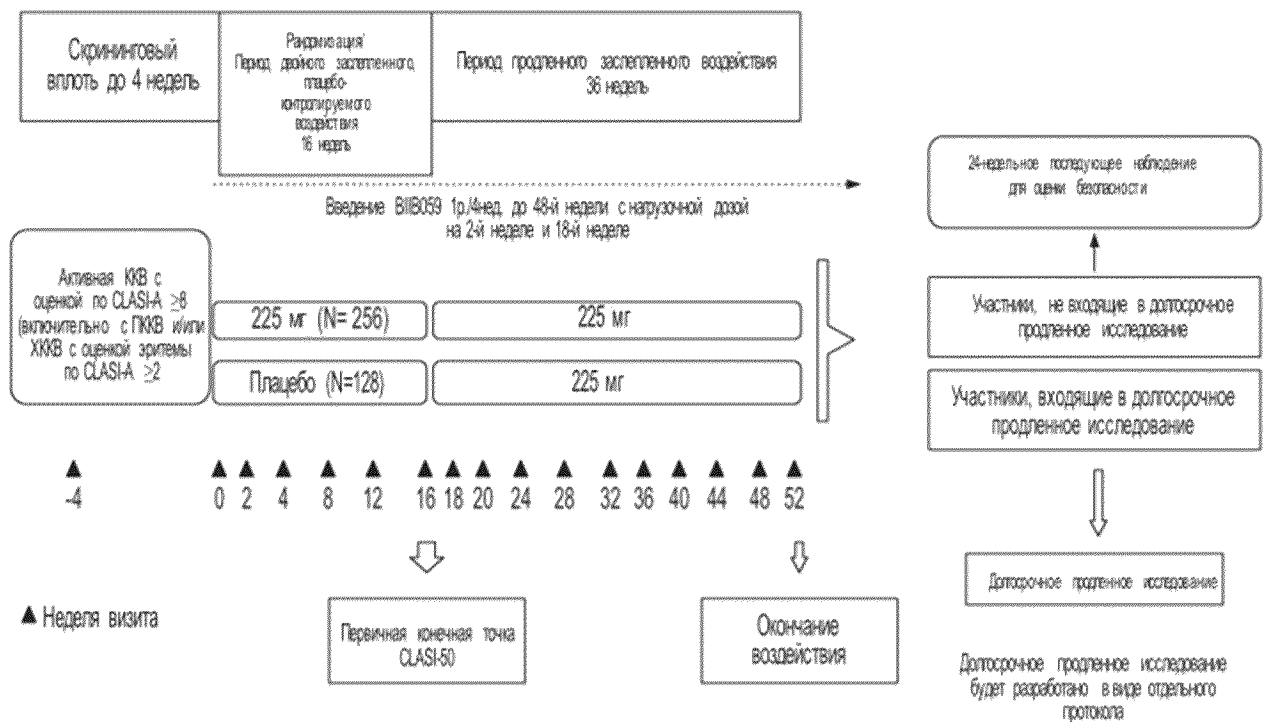
ФИГ. 4



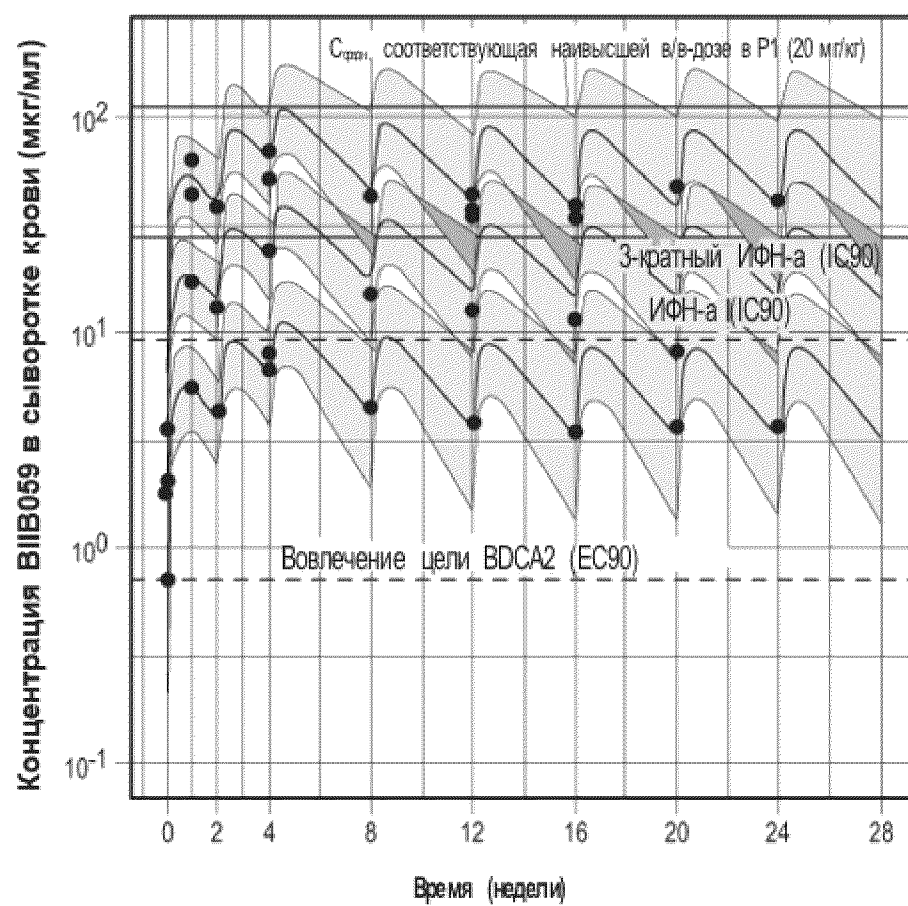
ФИГ. 5



ФИГ. 6А

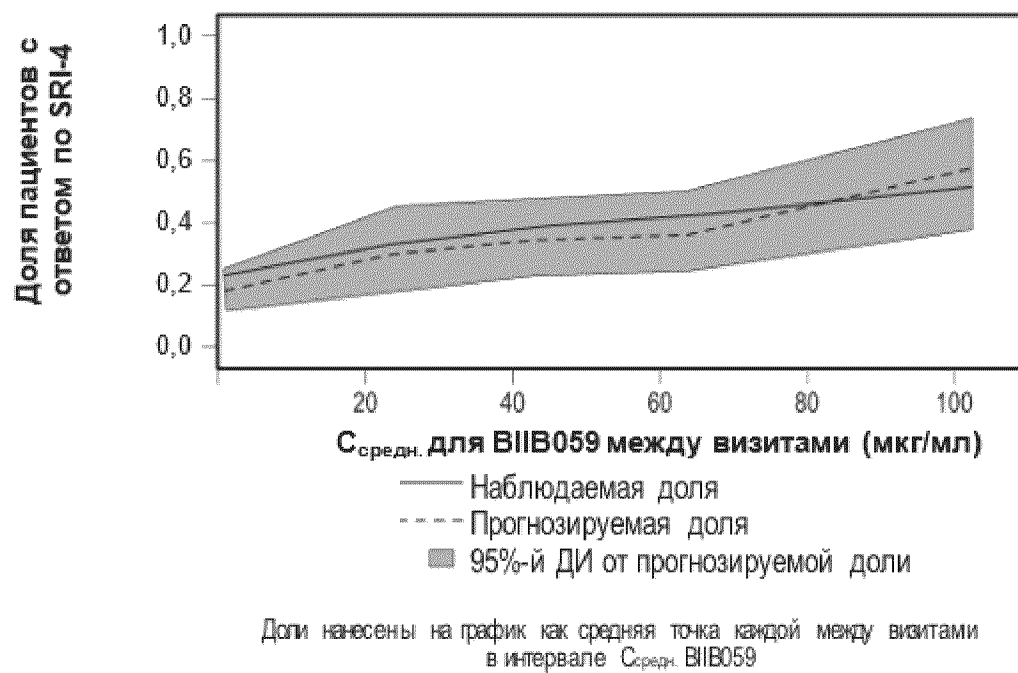


ФИГ. 6В



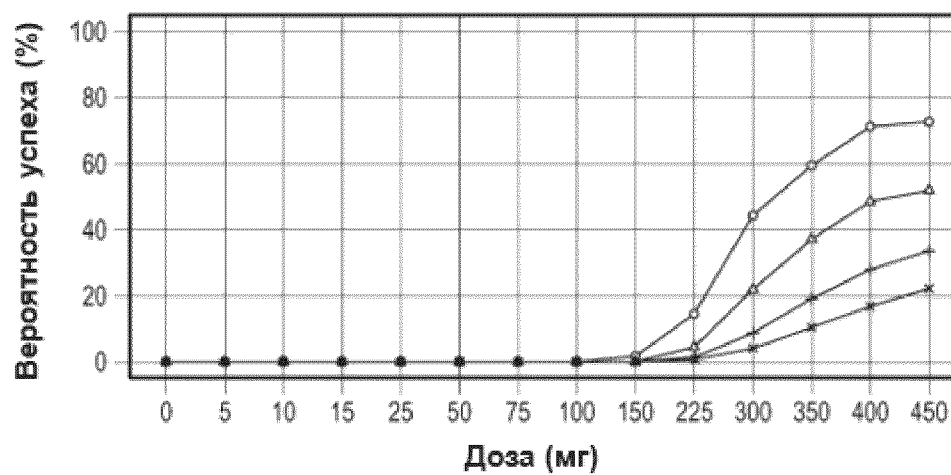
ФИГ. 7

9/13



ФИГ. 8

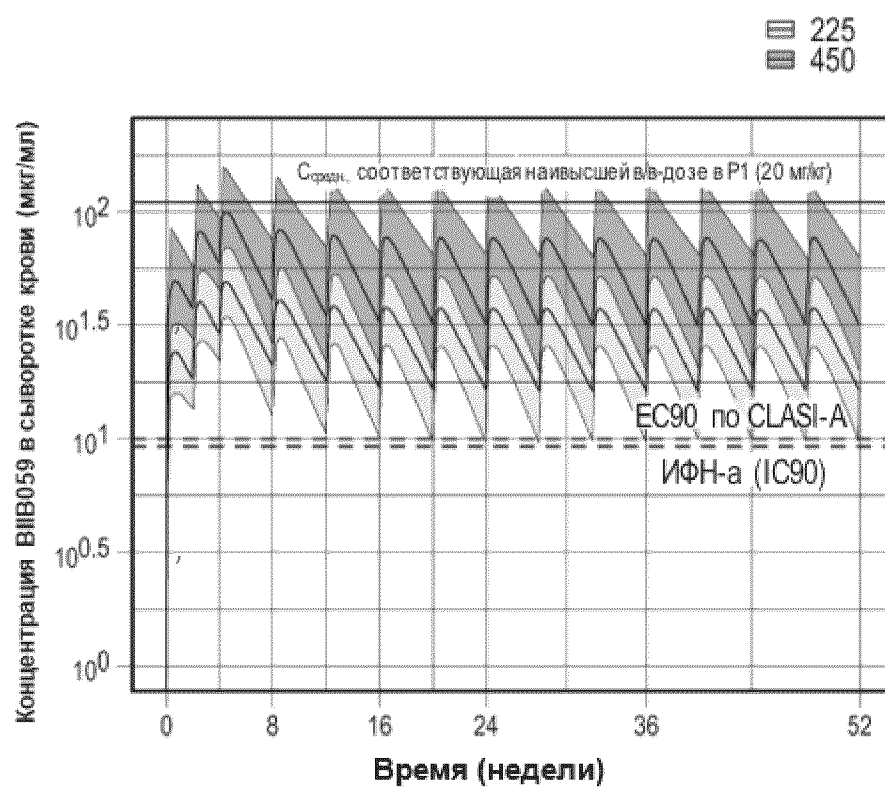
Порог отсечения $C_{\text{средн.}} = 55$ мкг/мл, размер выборки = 180
 Конечная точка (недели) = 52



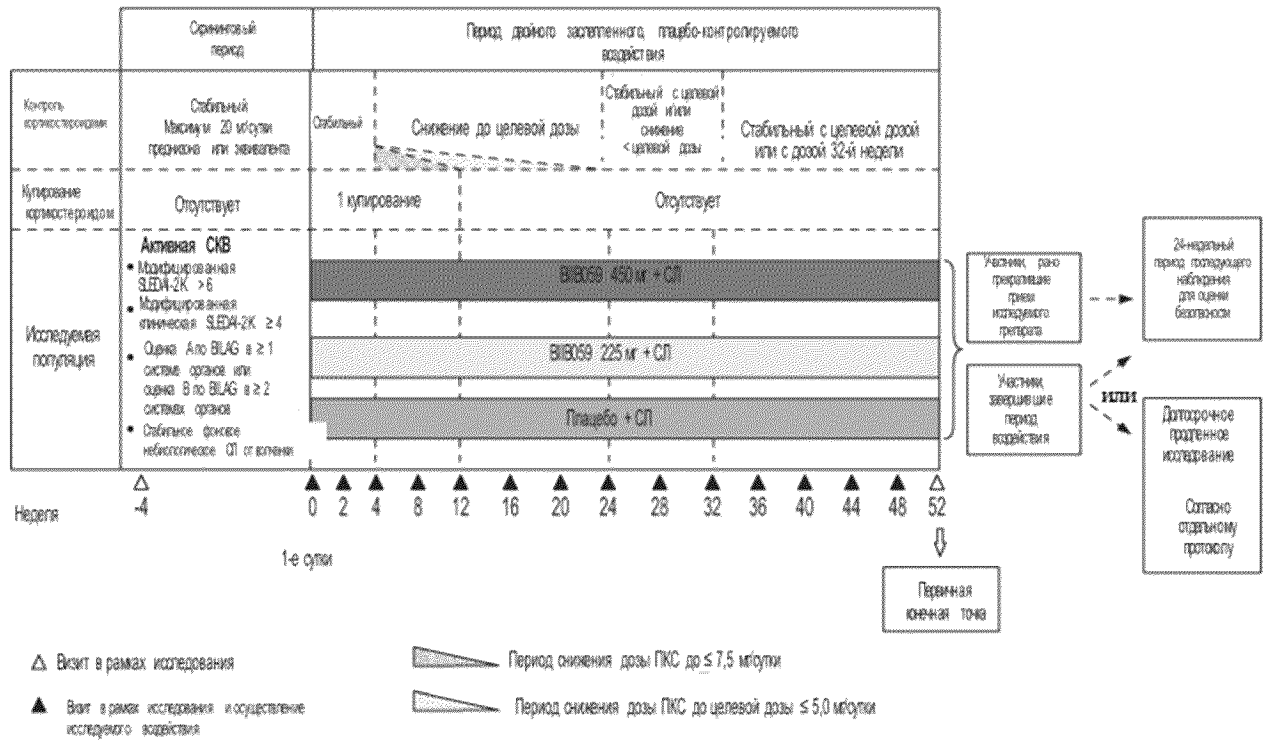
Цель

- Медианная разность от плацебо $\geq 0,17$
- +— Медианная разность от плацебо $\geq 0,23$
- △— Медианная разность от плацебо $\geq 0,2$
- *— Медианная разность от плацебо $\geq 0,25$

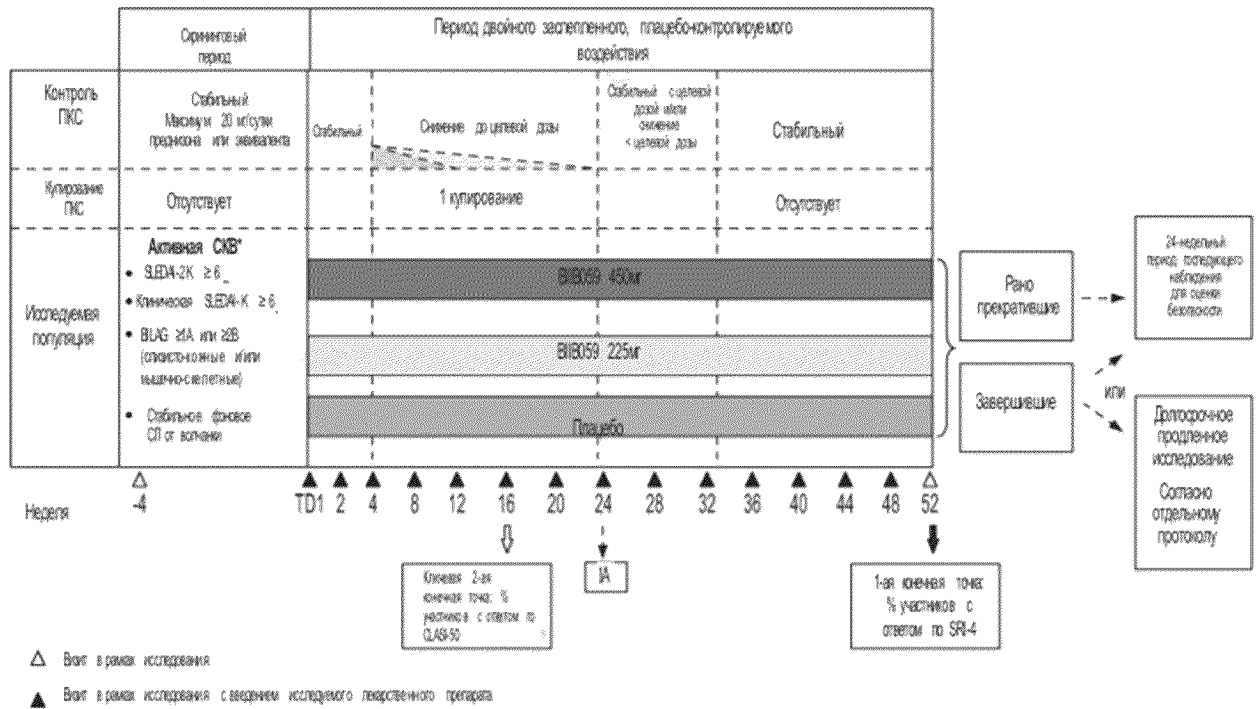
ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11А



ФИГ. 11В