

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392435** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.25**

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.03.03**

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГПП**

---

(31) **63/156,600; 63/178,007; 63/237,672;  
63/287,150**

(72) Изобретатель:  
**Холл Дэвид Б. (US), Лэнг Бенджамин,  
Тома Кристиан (DE)**

(32) **2021.03.04; 2021.04.22; 2021.08.27;  
2021.12.08**

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

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/018627**

(87) **WO 2022/187434 2022.09.09**

(71) Заявитель:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

---

(57) Настоящее изобретение касается лечения или ослабления признаков и симптомов ГПП или фазы резкого обострения генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) антителами против IL-36R.

**A1**

**202392435**

**202392435**

**A1**

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГПП

### 5 СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и, таким образом, включен путем ссылки в его полном объеме. Вышеупомянутая копия ASCII, созданная 31 января 2022 г., имеет название 09-0719-WO-1-2022-03-03-SL.txt и  
10 размер 147 456 байт.

### ТЕХНИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение касается применения антител против IL-36R в способах и композициях, предназначенных для лечения пациентов с генерализованным пустулезным псориазом (ГПП). Более конкретно изобретение  
15 касается лечения ГПП или обострений ГПП у пациента путем введения пациенту двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы. Более конкретно изобретение касается лечения ГПП у пациента путем введения пациенту однократной внутривенной дозы 900 мг спесолимаба, а если симптомы ГПП  
20 остаются, то введения дополнительной внутривенной дозы 900 мг через неделю после начальной дозы.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] ГПП является тяжелым кожным заболеванием, характеризующимся повторяющимся возникновением обострений, вызываемых системным воспалением, поражающим кожу и внутренние органы. Классическое проявление острого ГПП впервые было описано как рецидивирующая  
25 пустулезная форма псориаза К. фон Цумбушем в 1909 г. Хотя ГПП и бляшковидный псориаз случаются у одного пациента одновременно, ГПП отличается от бляшковидного псориаза клиническими проявлениями, патофизиологически, гистопатологически, ответом на терапию,  
30 эпидемиологически и генетически.

[0004] Таким образом, критически важной является дифференциация между ГПП и бляшковидным или эритродермическим псориазом со вторичной пустулизацией. Клинические проявления ГПП весьма отличаются от псориаза

обыкновенного (PV) его эпизодическим характером, часто с появлением нормальной кожи между очень острыми фазами и тяжелыми обострениями болезни. Клинически ГПП характеризуется преобладанием пустул как первичного поражения на эритематозной основе, а не красных бляшек, покрытых серебристыми чешуйками, которые представляют первичное поражение при типичном бляшковидном псориазе. Кроме того, гистопатологические отличительные признаки ГПП представляют собой отдельные пористые пустулы Когоя, расположенные в субкорнеальной части эпидермиса. ГПП бывает ассоциирован с системными симптомами (лихорадкой, повышенным СРБ и нейтрофилией) и тяжелыми внекожными органными проявлениями (печеночная, почечная недостаточность, сердечно-сосудистый шок). Хотя у пациентов с ГПП возможен уже существующий или сопутствующий ПО, существует возможность клинического различения пациентов с первичным бляшковым заболеванием (ПО), имеющих вторичный пустулезный компонент, и пациентов, имеющих первичное пустулезное заболевание (ГПП) с сопутствующим бляшковым компонентом, на основе последовательности проявлений (с пустулами в качестве первичного поражения вместо бляшек) и локализации пустул ГПП на эритематозной основе вместо псориатических бляшек.

[0005] Поскольку описания ГПП в разных стандартных учебниках по дерматологии бывают противоречивы, Европейская сеть экспертов по редким и тяжелым формам псориаза (ERASPEN) определила единые критерии, включающие в качестве ключевых диагностических критериев острого ГПП наличие первичных стерильных, макроскопически видимых пустул на неакральной коже (за исключением случаев, когда образование пустул ограничивается псориатическими бляшками), при наличии или отсутствии системного воспаления, при наличии или отсутствии бляшковидного псориаза, рецидивирующего (> 1 эпизода) или персистирующего (> 3 месяцев).

[0006] Хронический ГПП означает состояние между обострениями болезни, которое характеризуется либо полным отсутствием симптомов, либо сохранением остаточных симптомов на коже, таких как отек и шелушение и незначительное образование пустул.

[0007] Применяемые в настоящее время варианты лечения, предназначенные для контроля над острым ГПП и поддержания ответа являются

ограниченными и не обеспечивают долговременной эффективности. В настоящее время в США и ЕС не утвержден ни одно средство лечения ГПП, хотя рекомендуется применение ретиноидов, циклоспорина или метотрексата. Хотя эти средства лечения описаны как “необыкновенно эффективные и действенные” для 70 – 84 % пациентов (J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (2): 279 - 88), эти данные основываются на ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Японии без четко определенных конечных точек (Japanese Journal of Dermatology. 2010; 120 (4): 815 - 39). Более того, эти средства лечения не предусмотрены для долговременного применения из-за побочных эффектов и противопоказаний (ретиноиды: тератогенность, выпадение волос; циклоспорин: чрезмерный рост волос, почечная токсичность; МТХ: печеночная токсичность).

[0008] Биопрепараты (главным образом, ингибиторы ФНО, иногда ингибиторы IL-1 или IL-17) все чаще применяют для лечения пациентов с более тяжелыми, обширными или терапевтически резистентными случаями ГПП на основании небольшой опубликованной серии случаев. Однако эти лекарственные средства также связаны с ограниченной эффективностью (часто наблюдается неполный или отсроченный ответ) и безопасностью, а также противопоказаниями (инфузионные реакции, туберкулез, сердечно-сосудистые заболевания). Таким образом, в данной области техники существует потребность в новых средствах таргетной терапии для лечения и/или профилактики ГПП.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0009] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение вышеупомянутой потребности путем обеспечения биотерапевтических средств, в частности, антител, которые связываются с IL-36R и обеспечивают терапию или профилактику ГПП, включая острый ГПП и связанные с ним признаки и симптомы, такие как обострения ГПП.

[00010] В одном аспекте изобретение касается лечения ГПП у пациента путем введения пациенту двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00011] В другом аспекте изобретение касается лечения ГПП у пациента путем введения пациенту однократной внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R, а если симптомы ГПП остаются, то введения дополнительной

внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R через неделю после начальной дозы.

[00012] В одном аспекте изобретение касается способа лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) у пациента, причем  
5 вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00013] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у  
10 пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00014] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения или  
15 ослабления признаков и симптомов фазы резкого обострения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00015] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения  
20 тяжести и длительности симптомов ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00016] В одном аспекте изобретение касается способа лечения  
25 поражение кожи, связанного с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00017] В одном аспекте изобретение касается способа профилактики  
30 рецидива обострений ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00018] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения боли  
по меньшей мере на 10 % у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против

IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 [00019] В одном аспекте изобретение касается способа улучшения качества жизни по меньшей мере на 10 % у пациента с симптомами ГПП от умеренных до тяжелых, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10 [00020] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA).

[00021] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул.

15 [00022] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул перед введением первой внутривенной дозы.

20 [00023] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул после введения первой внутривенной дозы.

25 [00024] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул до и после введения первой внутривенной дозы.

[00025] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, вторую дозу вводят после 1-й недели, но не позднее, чем через 2 недели со времени первой дозы.

30 [00026] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента с баллом  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку образования пустул по подшкале GPPGA у пациента, и если балл  $\geq 2$  по

подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 [00027] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA), причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку общего балла по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq$  2 по шкале GPPGA у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой 10 дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00028] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, 15 причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку балльных показателей по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq$  2 по шкале GPPGA и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то 20 введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[00029] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, необязательно вводят третью внутривенную дозу 900 мг антитела против IL-36R через 2 - 12 недель 25 после второй внутривенной дозы.

[00030] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, введение двух доз позволяет достичь одного или нескольких из следующих результатов:

(а) 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки 30 генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) за одну неделю после введения второй внутривенной дозы; и/или

(б) общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA за одну неделю после введения второй внутривенной дозы.

[00031] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, результаты сохраняются по меньшей мере до 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

5 [00032] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, способ включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела против IL-36R одной или несколькими подкожными дозами после последней введенной внутривенной дозы.

10 [00033] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг вышеупомянутого антитела против IL-36R.

[00034] В варианте осуществления, касающемся одного из  
15 вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, пациенту вводят 1, 2, 3 или более подкожных доз, причем первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

[00035] В варианте осуществления, касающемся одного из  
20 вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

[00036] В варианте осуществления, касающемся одного из  
25 вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, пациент остается в клинической ремиссии, которую измеряют по общему баллу 0 или 1 по шкале GPPGA в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48, 60 или 72 недель после последней внутривенной или подкожной дозы.

[00037] В варианте осуществления, касающемся одного из  
30 вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и

б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

5 [00038] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

I. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

10 II. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

15 III. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

20 IV. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
5 CDR3).

V. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
10 CDR3).

VI. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
15 CDR3).

[00039] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

25 (I) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или  
30

(III) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

5 (V) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

10 (VII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

(XI) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

20 (X) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[00040] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

30 II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

IV. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

5 V. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

VI. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

10 VII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

VIII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

IX. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

20 [00041] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, антителом против IL-36R является спесолимаб.

25 [00042] Дополнительные особенности и преимущества настоящего изобретения изложены ниже в описании и частично станут очевидными из описания или станут известны при практическом воплощении технологии, составляющей предмет изобретения. Следует понимать, что представленное выше общее описание и нижеследующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для дальнейшего пояснения настоящего заявленного изобретения.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

30 [00043] Прилагаемые фигуры, включенные для дополнительного пояснения настоящего изобретения, являются составной частью данного описания и поясняют аспекты технологии, составляющей предмет изобретения, и вместе с описанием служат для пояснения принципов настоящего изобретения.

[00044] **ФИГУРА 1** представляет технологическую схему согласно Единым стандартам представления результатов испытаний (CONSORT) для исследования, описанного в Примере 1. \*Исключение: к другим относятся завершение исследования, достигнутое общее запланированное число пациентов и пациентов без обострений в течение 6-месячного периода отбора.

5 †Рандомизированное лечение пациентов осуществляли в слепом режиме, но с открытым введением дозы спесолимаба на 8-й день. ‡Пациентов, не завершивших 16-недельный период остаточного воздействия после последней дозы спесолимаба, не включали в ОРИ. Пациенты, не допущенные к

10 дальнейшему ОРИ, подлежали дальнейшему наблюдению в течение 16 недель после введения последней дозы исследуемого препарата, которое представляет самый поздний момент времени для исследуемого препарата, применяемого во время исследования (например, 1-й день, 8-й день, если в качестве средства ОЛ применяют спесолимаб, резервная терапия с применением спесолимаба в

15 качестве ОЛ, если предусмотрена). ОЛ – открытое лечение; ОРИ – открытое расширенное исследование; СЛ – стандарт лечения.

[00045] **ФИГУРА 2** представляет план исследования, описанный в Примере 1. \*Дни 2 – 7: Дополнительное лечение (СЛ) предлагается в случае ухудшения заболевания, определяемого как ухудшение клинического статуса

20 или состояния кожи и/или системных симптомов ГПП согласно определению исследователя. †Между 8-м днем и 12-й неделей: допускается только одна резервная доза с применением спесолимаба в качестве ОЛ, если пациент, который ранее достиг клинического ответа (GPPGA 0/1) на первоначальное лечение, с применением спесолимаба или плацебо в 1-й день, или

25 дополнительное лечение или спесолимаб в качестве ОЛ на 8-й день, испытывает рецидивное обострение ГПП (повышение  $\geq 2$  балла по шкале GPPGA и  $\geq 2$  балла пустулезного компонента GPPGA). Последующие обострения поддаются лечению с применением СЛ по выбору врача. ‡Пациенты, не требующие резервной терапии с применением спесолимаба в качестве ОЛ, подлежат

30 последующему наблюдению до 12-й недели (ОИ) до зачисления в ОРИ. Пациенты, получавшие резервную терапию с применением спесолимаба в качестве ОЛ со 2-й по 6-ю недели, подлежат последующему наблюдению до 12-й недели (ОИ) до зачисления в ОРИ. Если на 12-й неделе они отвечают критериям зачисления в ОРИ, для этих пациентов рассматривается ОИ. Пациенты, которые

не отвечают критериям зачисления в ОРИ, подлежат наблюдению в течение 16 недель (ОИ/неделя 16 – 28) после введения последней дозы исследуемого препарата, которое представляет самый поздний момент времени для исследуемого препарата, применяемого во время исследования (например, 1-й день, 8-й день, если в качестве средства ОЛ применяют спесолимаб, резервная терапия с применением спесолимаба в качестве ОЛ, если предусмотрена). ОИ – окончание исследования; ГПП – генерализованный пустулезный псориаз; GPPGA – общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом; i.v. – внутривенно; ОЛ – открытое лечение, ОРИ – открытое расширенное исследование; R – рандомизация; ЕД – единичная доза; СЛ, стандарт лечения.

[00046] На **ФИГУРА 3** показаны первичный и ключевые вторичные исходы. График А показывает процент пациентов, имеющих 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) (полное устранение пустул) на 1-й неделе после введения спесолимаба или лечения с применением плацебо. График В показывает процент пациентов, имеющих общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA (чистая или почти чистая кожа) на 1-й неделе после одной внутривенной дозы 900 мг спесолимаба или лечения с применением плацебо. ДИ – доверительный интервал.

[00047] **ФИГУРА 4** показывает подшкалу образования пустул GPPGA в зависимости от времени по рандомизированному лечению в 1-й день. Графики А и В показывают пропорцию пациентов по подшкалам образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) через 1 неделю (8-й день) и в зависимости от времени после получения одной внутривенной дозы плацебо (график А) или 900 мг спесолимаба (график В), соответственно. Штриховая линия представляет пропорцию пациентов, достигших 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA. \*Для этого анализа любое применение дополнительного лечения или открытого лечения спесолимабом на 8-й день, или резервной терапии с открытым лечением спесолимабом в каждый момент времени разбивали на отдельные категории (серые столбики).

[00048] **ФИГУРА 5** показывает общий балл GPPGA зависимости от времени по рандомизированному лечению в 1-й день. Графики А и В показывают пропорцию пациентов по общему баллу общей оценки

генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) через 1 неделю (8-й день) и в зависимости от времени после получения одной внутривенной дозы плацебо (график А) или 900 мг спесолимаба (график В), соответственно. Штриховая линия представляет пропорцию пациентов, достигших общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA. \*Для этого анализа любое применение дополнительного лечения или открытого лечения спесолимабом на 8-й день, или резервной терапии с открытым лечением спесолимабом в каждый момент времени разбивали на отдельные категории (серые столбики).

[00049] **ФИГУРА 6** показывает подшкалу образования пустул GPPGA в зависимости от времени по рандомизированному лечению в 1-й день и открытому лечению спесолимабом на 8-й день. На 8-й день пациенты с общим баллом  $\geq 2$  по шкале GPPGA и  $\geq 2$  по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) открыто получали спесолимаб. Подшкалы образования пустул GPPGA относительно исходного уровня показаны для: всех пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб при наличии или отсутствии получения дозы открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график А); пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали доз открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график В); пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые получали дозу открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график С); и пациентов из группы плацебо, которые получали дозу открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график D). Штриховая линия представляет пропорцию пациентов, достигших 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA. \*Для этого анализа любое применение дополнительного лечения или открытого лечения спесолимабом на 8-й день, или резервной терапии с открытым лечением спесолимабом в каждый момент времени разбивали на отдельные категории (серые столбики).

[00050] **ФИГУРА 7** показывает общий балл GPPGA зависимости от времени по рандомизированному лечению в 1-й день и открытому лечению спесолимабом на 8-й день. На 8-й день пациенты с общим баллом GPPGA  $\geq 2$  и  $\geq 2$  по подшкале образования пустул GPPGA открыто получали спесолимаб. Общие балльные показатели GPPGA относительно исходного уровня показаны для: всех пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб при наличии или отсутствии получения дозы открытого лечения спесолимабом на 8-й день

(график А); пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали доз открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график В); пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые получали дозу открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график С); и пациентов из группы плацебо, которые получали дозу открытого лечения спесолимабом на 8-й день (график D). Штриховая линия представляет пропорцию пациентов, достигших общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA. \*Для этого анализа любое применение дополнительного лечения или открытого лечения спесолимабом на 8-й день, или резервной терапии с открытым лечением спесолимабом в каждый момент времени разбивали на отдельные категории (серые столбики).

ГПП, Генерализованный пустулезный псориаз; GPPGA, Общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом.

[00051] **ФИГУРА 8** показывает ответ на лечение у пациентов, получавших до двух доз спесолимаба в 1-й день и необязательную дозу на 8-й день в группе спесолимаба. График А показывает результаты GPPASI; график В показывает результаты GPPASI 75; график С показывает Результаты ВАШ боли; график D показывает результаты ДИКЖ; график Е показывает нейтрофилы в зависимости от времени у пациентов с нейтрофилами свыше верхних пределов нормы на исходном уровне ( $\geq 7 \times 10^9/\text{л}$ ); график F показывает С-реактивный белок в зависимости от времени у пациентов с уровнем свыше верхних пределов нормы на исходном уровне ( $\geq 10 \text{ мг/л}$ ). Набор данных включает наблюдаемые случаи у пациентов, рандомизированно получавших до двух доз спесолимаба, включая пациентов, получавших открытое лечение спесолимабом на 8-й день. Стрелка указывает дни внутривенного введения спесолимаба. Для этого анализа используют любые значения после открытого лечения спесолимабом на 8-й день, однако ни одно значение после применения дополнительного лечения или резервной терапии с применением спесолимаба не используют и рассматривают как наихудший исход при расчете средних значений и квартилей. ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни; GPPASI – индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза; GPPASI 75 - 75 % или большее улучшение индекса площади поражения и степени тяжести при генерализованном пустулезном псориазе; МКД - межквартильный диапазон; ВАШ боли – визуальная аналоговая шкала боли.

[00052] **ФИГУРА 9** показывает изменение относительно исходного уровня в показателях GPPGA (включая подшкалу образования пустул GPPGA и общую сумму баллов GPPGA) у трех пациентов после получения первой и второй доз спесолимаба в 1-й и 8-й дни, соответственно. График А показывает изменения в показателях GPPGA (а также кожной эритемы, шелушения / образования струпьев) у пациента 1250001012 после получения первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба и второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба через 1 неделю. График В показывает изменения в показателях GPPGA (а также кожной эритемы, шелушения / образования струпьев) у пациента 1276007001 после получения первой внутривенной дозы 900 мг спесолимаба и второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба через 1 неделю. График С показывает изменения в показателях GPPGA (а также кожной эритемы, шелушения / образования струпьев) у пациента 1458001002 после получения первой внутривенной дозы 900 мг спесолимаба и второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба через 1 неделю.

[00053] **ФИГУРА 10** показывает опрос ИСП для ШСП, ВАШ боли, FASIT-утомление и показатели ДИКЖ. Высокие общие баллы указывают на существенное нарушение или значительную тяжесть, за исключением показателя FASIT-утомление, для которого более высокие баллы означают меньшее утомление. ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни; FASIT-утомление – функциональная оценка терапии хронического заболевания – утомление; ИСП – исход, сообщаемый пациентом; ШСП – шкала симптомов псориаза; ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

[00054] **ФИГУРА 11** показывает абсолютное изменение относительно исходного уровня в показателях ИСП в зависимости от времени. График А показывает изменение относительно исходного уровня в показателях ВАШ боли, График В показывает изменение относительно исходного уровня в показателях ШСП, График С показывает изменение относительно исходного уровня в показателях FASIT-утомление, График D показывает изменение относительно исходного уровня в показателях ДИКЖ. Результаты эффективности для всех рандомизированных пациентов с применением анализа в зависимости от назначенного лечения продемонстрировали, что все четыре ИСП продолжали улучшаться в зависимости от времени; однако статистической значимости по сравнению с плацебо в течение 1-й недели не наблюдалось. Кривая плацебо

начинает сближаться с кривой спесолимаба после введения спесолимаба в качестве ОЛ на 8-й день. ДИ - доверительный интервал; ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни; FASIT-утомление – функциональная оценка терапии хронического заболевания – утомление; IV – внутривенно; ОЛ – открытое лечение; ИСП – исход, сообщаемый пациентом; ШСП – шкала симптомов псориаза; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

[00055] **ФИГУРА 12** показывает распределение максимальных титров АКЛ у пациентов женского и мужского пола с ГПП после внутривенного введения спесолимаба.

## 10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00050] В представленном ниже подробном описании изложены многочисленные конкретные детали для обеспечения полного понимания настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области техники станет очевидно, что практическое воплощение технологии, составляющей предмет изобретения, возможно и без некоторых из этих конкретных деталей. В других случаях общеизвестные структуры и технологии подробно не показаны, чтобы не отвлекать внимание от настоящего изобретения.

[00051] Такой термин, как “аспект”, не подразумевает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения, или что такой аспект касается всех конфигураций технологии, составляющей предмет изобретения. Раскрытие, касающееся аспекта, может быть применимо ко всем конфигурациям или к одной или нескольким конфигурациям. Аспект предусматривает один или несколько примеров раскрытия. Такой термин, как “аспект”, касается одного или нескольких аспектов, и наоборот. Такая фраза, как “вариант осуществления”, не подразумевает, что такой вариант осуществления является существенным для технологии, составляющей предмет изобретения, или что такой вариант осуществления касается всех конфигураций технологии, составляющей предмет изобретения. Раскрытие, касающееся варианта осуществления, может быть применимо ко всем вариантам осуществления или одному или нескольким вариантам осуществления. Вариант осуществления предусматривает один или несколько примеров раскрытия.

[00052] Авторами изобретения неожиданно было обнаружено, помимо прочего, что результатом ингибирования пути интерлейкина-36 одной дозой гуманизованного моноклонального антитела против интерлейкина-36R (анти-

IL-36R) согласно настоящему изобретению было быстрое и устойчивое ослабление клинических симптомов у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом, и рецидивы обострений ГПП не наблюдались через 20 недель после введения одной дозы.

5 [00053] Таким образом, изобретение касается композиций и способов лечения и/или профилактики ГПП и его признаков и симптомов. Более конкретно изобретение касается композиций и способов, предназначенных для  
10 лечения и/или профилактики от умеренного до тяжелого ГПП, острого ГПП, хронического ГПП и/или обострений ГПП у млекопитающего с применением антитела против IL36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению. Композиции и способы включают введение млекопитающему терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, причем антитело против IL-36R вводят одной внутривенной дозой. В одном варианте осуществления антитело  
15 против IL-36R вводят одной или несколькими внутривенными дозами с необязательным последующим введением одной или нескольких подкожных доз.

[00054] Безотносительно к этой теории считается, что антитела против IL-36R или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с анти-IL-36R человека и, таким образом, препятствуют связыванию агонистов IL-36 и,  
20 следовательно, блокируют, хотя бы частично, сигнальный каскад от IL-36R до воспалительных медиаторов. Антитела против IL36R согласно настоящему изобретению раскрыты в Патенте США № 9,023,995 или документе WO2013/074569, полное содержание каждого из которых включено в данное описание путем ссылки.

25 [00055] Острые обострения ГПП различной тяжести возникают у большинства пациентов и бывают идиопатическими или вызываемыми внешними раздражителями, такими как инфекция, применение кортикостероидов или синдром отмены, стресс или беременность. Умеренные или тяжелые обострения ГПП вызывают значительную заболеваемость и  
30 смертность из-за мягких болезненных поражений кожи, чрезмерного утомления, сильной лихорадки, нейтрофилия периферической крови и ответ острой фазы и сепсис. Острая фаза связана со средней длительностью госпитализации 10 дней (в пределах 3 - 44 дней). Наблюдаемый показатель смертности 7 %, отмечаемый в ретроспективном исследовании 102 случаев ГПП в высокоспециализированной

больнице третичного звена а Джохоре, Малайзия, вероятно, занижен, поскольку исследование охватывало не всех пациентов с ГПП. Возможной причиной занижения показателей смертности является и отсутствие установления ГПП в качестве причины смерти, которая во многих случаях была вызвана  
5 инфекционными осложнениями и внекожными органными проявлениями, такими как почечная, печеночная, дыхательная и сердечная недостаточность. После ответа на лечение или спонтанного прекращения обострения, согласно оценкам, до 50 % пациентов страдают от хронического ГПП, характеризующегося персистирующей эритемой и шелушением, также с  
10 возможными комбинированными симптомами.

[00056] Ввиду вышеописанных ограничений текущие варианты терапии являются неприемлемыми для пожизненного лечения и не обеспечивают устойчивого ответа у большинства пациентов. Таким образом, существует высокая потребность в разработке (I) высокоэффективного лечения с быстрым  
15 наступлением эффекта для пациентов с проявлением острого обострение ГПП; и (II) в разработке эффективного лечения хронического ГПП, которое надежно предотвращает возникновение обострений и является безопасным и переносимым для пожизненного лечения.

[00057] Классическое проявление обострений ГПП, как описано фон Цумбушем, имеет сильную корреляцию с полиморфизмами на сигнальном пути IL36-R. Субъекты с приводящими к потере функции мутациями гена IL36RN, который кодирует эндогенный антагонист IL36R (IL-36RN), имеют существенно  
20 повышенную частоту заболеваемости ГПП, что указывает на то, что неконтролируемая повышающая регуляция сигнала IL36 из-за нарушенного антагонизма IL36RN приводит к воспалительным эпизодам, наблюдаемым при  
25 ГПП. Генетические исследования человека продемонстрировали возникновение кластеров ГПП в семьях с приводящими к потере функции мутациями IL36RN, что в результате приводит к неконтролируемому сигналу IL36R. Мутации в других генах, связанных с путем IL36, например, CARD14, также приводят к  
30 ГПП. Недавно опубликованное исследование экспрессии генов указывает на устойчивую активацию IL-1 и IL-36 в ГПП, что вызывает экспрессию хемокинов нейтрофилов, инфильтрацию и образование пустул, что указывает на то, что воспалительная ось IL-1/ IL-36 является мощной движущей силой патологии заболевания при ГПП. Более того, в недавно проведенном мета-анализе было

исследовано 233 опубликованных случая ГПП. Было обнаружено, что 49 (21,0 %) из 233 случаев были носителями рецессивных аллелей IL36RN. Эти 49 рецессивных аллелей IL36RN определяли фенотип ГПП, характеризующийся ранним наступлением и высоким риском системного воспаления.

5 [00058] IL36R является рецептором клеточной поверхности, участвующим в воспалительной реакции кожи и кишечника. Это новый представитель семейства IL1R, образующий гетеродимерный комплекс с аксессуарным белком IL1R. Гетеродимерная система IL36R со стимулирующими (IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$ , IL36 $\gamma$ ) и ингибирующими лигандами (IL36Ra) имеет ряд общих  
10 структурных и функциональных характеристик с другими представителями семейства IL1/IL1R, такими как IL1, IL18 и IL33 (R17-3602). Все представители семейства IL1 (IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL18, IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$ , IL36 $\gamma$  и IL38) сигнализируют через уникальный когнатный рецепторный белок, который после связывания лиганда привлекает общую субъединицу IL1RacP и активирует киназные пути  
15 NF $\kappa$ B и MAP в рецептор-положительных типах клеток. В тканях кожи человека IL36R экспрессируется в кератиноцитах, кожных фибробластах и инфильтрирующих миелоидных клетках. Активация IL36R в ткани кожи запускает продуцирование воспалительных медиаторов (например, CCL20, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL12, IL17, IL23, TGF- $\beta$ ) и модулирует экспрессию генов  
20 ремоделирования тканей (например, MMP, TGF- $\beta$ ). Таким образом, связь между ГПП и мутациями в IL36RN в чем-то аналогична младенческому стерильному множественному остеомиелиту, периоститу и пустулезу, вызываемому отсутствием антагониста рецептора интерлейкина-1. В этом случае отсутствие антагониста рецептора обеспечивает возможность беспрепятственного действия  
25 интерлейкина-1, приводящего к опасному для жизни системному воспалению, охватывающему кожу и кости. Эти клинические особенности отвечают эмпирическому лечению с применением рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина-1 анакинры.

### **I. Определения**

30 [00059] Термин “приблизительно” в целом означает приемлемую степень погрешности или отклонения от измеренного количества с учетом характера или точности измерений. Как правило, типичная степень погрешности или отклонения находится в пределах 5 % или в пределах 3 % или в пределах 1 % от указанного значения или диапазона значений. Например, выражение

“приблизительно 100” включает 105 и 95 или 103 и 97 или 101 и 99 и все промежуточные значения (например, 95,1, 95,2 и т. п. для диапазона 95 - 105; или 97,1, 97,2 и т. п. для диапазона 97 - 103; 99,1, 99,2 и т. п. для диапазона 99 - 101). Представленные авторами численные величины являются  
5 приблизительными, если не указано иное, то есть, термин “приблизительно” предполагается, если прямо не указывается.

[00060] “Фармацевтическая композиция” в этом контексте означает жидкий или порошковый препарат, находящийся в форме, позволяющей установить бесспорную эффективность биологической активности  
10 действующего(их) ингредиента(ов) и не содержащий дополнительных компонентов, обладающих значительной токсичностью для субъектов, для которых предусмотрено введение композиции. Такие композиции являются стерильными. “Порошок” означает высушенную замораживанием или лиофилизированную или высушенную распылением фармацевтическую  
15 композицию для парентерального применения. Порошок подвергают восстановлению влагосодержания или растворению, как правило, в воде. Лиофилизация представляет собой процесс низкотемпературного обезвоживания, который включает замораживание продукта, снижение давления, а затем удаление льда путем сублимации. В результате сушки замораживанием  
20 получают высококачественный продукт благодаря низкой температуре, применяемой при обработке. Для надлежащим образом разработанной лиофилизированной композиции форма и внешний вид продукта сохраняются в течение длительного времени, и продукт с восстановленным влагосодержанием обладает отличным качеством. Сушка распылением представляет еще один  
25 способ получения сухого порошка из жидкости или гидросмеси путем быстрой сушки горячим газом и с целью достижения устойчивого гранулометрического состава.

[00061] В контексте данного описания термины “внутривенная доза”, “подкожная доза”, помимо их обычных значений, касаются временной  
30 последовательности введения антитела против IL-36R. Таким образом, “внутривенная доза” является дозой, которую вводят в начале режима лечения (также называется “исходной дозой”); ее также называют “первоначальной дозой” или “индукционной дозой”. “Подкожной дозой” является доза, которую вводят после внутривенной дозы и которую также называют “последующей

дозой” или “поддерживающей дозой”. В возможных вариантах все внутривенные и подкожные дозы содержат одинаковое количество антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, но, как правило, они отличаются между собой по количеству вводимого антитела или по частоте введения. В одном варианте осуществления внутривенная доза равняется или является большей, чем подкожная доза. “Внутривенная доза”, которую взаимозаменяемо также называют “первоначальной дозой” или “индукционной дозой”, представляет собой одну дозу или, в альтернативном варианте, набор доз. Подкожная доза, которую взаимозаменяемо также называют “последующей дозой” или “поддерживающей дозой”, представляет собой одну дозу или, в альтернативном варианте, набор доз для введения.

[00062] В некоторых вариантах осуществления количественные значения антитела против IL-36R, содержащиеся в индукционной / первоначальной / внутривенной и поддерживающих / последующих / подкожных дозах, отличаются одно от другого в течение курса лечения. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких первоначальных / индукционных / внутривенных доз включает первое количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и каждая из одной или нескольких поддерживающих / последующих / подкожных доз включает второе количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления первое количество антитела или его фрагмента составляет 1,5х, 2х, 2,5х, 3х, 3,5х, 4х или 5х относительно второго или последующего количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, или 5 или больше) первоначальных доз вводят в начале режима лечения как “ударные дозы” или “ведущие дозы” с введением последующих доз с меньшей частотой (например, “поддерживающих доз”). В одном варианте осуществления внутривенная доза, индукционная доза или первоначальная доза составляет приблизительно 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг или 900 мг антитела против IL-36R. В одном варианте осуществления подкожная доза, поддерживающая доза или последующая доза составляет приблизительно 150, 225 мг или 300 мг. В еще одном варианте осуществления подкожную дозу или поддерживающую или последующую дозу вводят по меньшей мере через две недели после внутривенной, индукционной или первоначальной дозы.

[00063] Термины "антитело", "антитело против IL-36R", "гуманизированное антитело против IL-36R", "распознающее эпитоп гуманизированное антитело против IL-36R" и "вариант распознающего эпитоп гуманизированного антитела против IL-36R" конкретно охватывают  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995

моноклональные антитела (включая моноклональные антитела полной длины), поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), антитела с незначительными модификациями, такими как N- и/или C-концевое усечение, и фрагменты антител, такие как переменные домены и другие части антител, демонстрирующие желаемую биологическую активность, например, связывание IL-36R.

[00064] Термин "моноклональное антитело" (mAb) означает антитело, являющееся высокоспецифическим, направленным против единственной антигенной детерминанты, "эпитопа". Таким образом, определение "моноклональное" указывает на антитела, направленные на идентичный эпитоп,  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995

и его не следует истолковывать как требующий выработки антитела каким-либо конкретным способом. Следует понимать, что существует возможность получения моноклональных антител с применением любой технологии или методологии, известной специалистам в данной области техники; включая, например, гибридомный способ (Kohler et al., 1975, Nature 256: 495), или способы рекомбинантных ДНК, известные специалистам в данной области техники (см., например, Патент США № 4,816,567), или способы выделения моноклональных антител, получаемых рекомбинантным путем с применением фаговых библиотек антител при помощи технологий, описанных в публикациях Clackson et al., 1991, Nature 352: 624 - 628 и Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581 - 597.

[00065] Термин "мономер" означает гомогенную форму антитела. Например, для антитела полной длины мономер означает мономерное антитело, имеющее две идентичных тяжелых цепи и две идентичных легких цепи.

[00066] Химерные антитела состоят из тяжелой и переменной областей легкой цепи антитела одного вида (например, отличного от человека млекопитающего, такого как мышь) и константных областей тяжелой и легкой цепи антитела другого вида (например, человека), и их получают путем связывания последовательностей ДНК, кодирующих переменные области антитела первого вида (например, мыши), с последовательностями ДНК для

константных областей антитела второго вида (например, человека) и трансформации хозяина вектором экспрессии, содержащим соединенные последовательности, что позволяет образовывать химерное антитело. В возможном альтернативном варианте в химерном антителе одна или несколько областей или доменов тяжелой и/или легкой цепи являются идентичными, гомологичными или представляют вариант соответствующей последовательности в моноклональном антителе из другого класса или изотипа иммуноглобулинов, или из консенсусной последовательности или последовательности зародышевой линии. В возможных вариантах к химерным антителам относятся фрагменты таких антител, при условии, что фрагмент антитела проявляет желаемую биологическую активность родительского антитела, например, связывание с тем же эпитопом (см., например, Патент США № 4,816,567; и публикацию Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851 - 6855).

[00067] Термин "внутривенная инфузия" означает введение агента в вену животного или человека в течение периода времени, большего чем приблизительно 15 минут, как правило, приблизительно от 30 до 90 минут.

[00068] Термин "внутривенное болюсное введение" или "внутривенное струйное введение" означает введение медикамента в вену животного или человека таким образом, чтобы организм получал медикамент приблизительно 15 минут или меньше, как правило, 5 минут или меньше.

[00069] Термин "подкожное введение" означает введение агента под кожу животного или человека, предпочтительно в карман между кожей и расположенной под ней тканью, путем относительно медленной непрерывной доставки из емкости с медикаментом. Карман образуют путем захвата или оттягивания кожи вверх от расположенной под ней ткани.

[00070] Применяемые авторами термины "лечение" и "терапия" и другие подобные включают терапевтические, а также профилактические или сдерживающие меры в отношении заболевания или нарушения, ведущие к любому клинически желаемому или благоприятному эффекту, включая, помимо прочих, ослабление или облегчение одного или нескольких симптомов, регрессию, замедление или прекращение прогрессирования заболевания или нарушения. Таким образом, например, термин "лечение" включает введение агента до или после появления симптома заболевания или нарушения для

предотвращения или устранения одного или нескольких признаков заболевания или нарушения. В качестве еще одного примера термин включает введение агента после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомами заболевания. Кроме того, введение агента после появления и клинических симптомов, или после того как они развились, когда введение влияет на клинические параметры заболевания или нарушения, такие как степень повреждения кожи или количество или степень метастазов, независимо от того, ведет ли лечение к ослаблению заболевания, также включает "лечение" или "терапию" в контексте данного описания. Кроме того, если композиции в соответствии с изобретением, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, ослабляют или облегчают хотя бы один симптом подвергаемого лечению заболевания по сравнению с этим симптомом при отсутствии применения композиции гуманизованного антитела против IL-36R, результат рассматривают как эффективное лечение основного нарушения, независимо от того, ослабляются ли все симптомы этого нарушения.

[00071] Термин "профилактически эффективное количество" применяют в отношении количества, эффективного, при применении в дозах и в течение периодов времени, необходимого для достижения желаемого профилактического результата. Как правило, профилактическую дозу применяют для субъектов перед возникновением обострения ГПП и/или перед появлением симптомов ГПП таким образом, чтобы предотвратить или подавить возникновение обострений. В одном варианте осуществления предусмотренная согласно изобретению подкожная доза является профилактической дозой, применяемой для пациента с острым ГПП после внутривенной дозы для предотвращения возможного рецидива обострений ГПП у пациента.

## **II. Антитела**

[00072] Антитела против IL36R согласно настоящему изобретению раскрываются в Патенте США № 9,023,995 или документе WO2013/074569, полное содержание каждого из которых включено в данное описание путем ссылки.

[00073] В одном аспекте авторами описываются и раскрываются антитела против IL-36R, в частности, гуманизованные антитела против IL-36R, и композиции и промышленные изделия, включающие одно или несколько антител против IL-36R, в частности, одно или несколько гуманизованных антител

против IL-36R согласно настоящему изобретению. Также описаны связывающие агенты, включающие антигенсвязывающий фрагмент антитела против IL-36, в частности, гуманизированного антитела против IL-36R.

#### **Способ действия**

5 [00074] Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению является гуманизированным антагонистическим моноклональным антителом IgG1, блокирующим сигнал IL36R человека. Предполагается, что связывание антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением с IL36R должно предотвращать последующую активацию IL36R когнатными лигандами  
10 (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) и дальнейшую активацию провоспалительных и профиброзных путей с целью уменьшения опосредованного эпителиальными клетками / фибробластами / иммунными клетками воспаления и прерывания воспалительной реакции, запускающей продуцирование патогенных цитокинов при генерализованном пустулезном псориазе (ГПП). Согласно данному  
15 описанию, антитело против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением было испытано и оказалось эффективным для лечения пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом (ГПП) – тяжелым воспалительным заболеванием кожи, вызываемым неконтролируемой активностью IL36.

[00075] IL-36R также известен как IL-1RL2 и IL-1Rrp2. Известно, что  
20 агонистические лиганды IL-36 ( $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ ) инициируют сигнальный каскад путем привлечения рецептора IL-36, который затем образует гетеродимер с аксессуарным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP). IL-36 антагонистические лиганды (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10) ингибируют сигнальный каскад.

[00076] Вариабельные области и CDR типичных антител согласно  
25 настоящему изобретению раскрываются ниже:

#### **Последовательности антитела мыши против IL-36R**

[00077] Вариабельные области и CDR типичных мышинных лидерных антител в соответствии с настоящим изобретением (мышинных лидеров) показаны ниже:

**Аминокислотные последовательности переменной области легкой цепи (VK)**

> 33D10B12vK белок (антитело 33D10)

5 QIVLTQSPAIMASASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTSNLASGV  
PVRFSGSGSGTSSYSLTSSMEAEADAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLEMK (SEQ ID  
NO: 1)

> 172C8B12 vK белок (антитело 172C8)

10 DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSLADGVP  
SRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYCQQVYTTPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 2)

> 67E7E8 vK белок (антитело 67E7)

15 DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLWYQQKPGKSPQLLIYRSTTLADGVP  
SRFSGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYCQQLYSAPYTFGGGTKLEIR (SEQ ID  
NO: 3)

> 78C8D1 vK белок (антитело 78C8)

20 DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNR  
FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVFTFGAGTKLELK (SEQ  
ID NO: 4)

> 81A1D1 vK белок (антитело 81A1)

25 DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYLWYQQKPDGTLKLLIYYTSGLHSGVP  
SRFSGSGSGTDFSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID  
NO: 5)

> 81B4E11 vK белок (антитело 81B4)

30 QIVLTQSPAIMASASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQKKPGSSPKLWIYRTSNLASGV  
PGRFSGSGSGTSSYSLTSSMEAEADAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLELK (SEQ ID  
NO: 6)

> 73C5C10 vK белок (антитело 73C5)

DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYSASYRHSGVP  
 DRFTGSGSGTDFTLIIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID  
 NO: 7)

5 > 73F6F8 vK белок (антитело 73F6)

DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIIYSASYRHSGVP  
 DRFTGSGSGTDFTLIIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID  
 NO: 8)

10 > 76E10E8 vK белок (антитело 76E10)

DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTHSASNRYTGVP  
 DRFTGSGSGTDFTLITITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLDLK (SEQ ID  
 NO: 9)

15 > 89A12B8 vK белок (антитело 89A12)

DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRATSLADGVP  
 SRFSGSGSGTNFSFKISLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGTKLEIR (SEQ ID  
 NO: 10)

20 **Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой  
 цепи (VH)**

> 33D10B12vH белок (антитело 33D10)

QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEILPSTGRTN  
 25 YNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGNPWFAYWGQGLTVTS  
 A (SEQ ID NO: 11)

> 172C8B12 vH белок (антитело 172C8)

EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFDNYMNVWRQSHGKSLEWIGRVNPSNGDTK  
 30 YNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKNFYSSYSYDDAMDYWGQG  
 TSVTVSS (SEQ ID NO: 12)

> 67E7E8 vH белок (антитело 67E7)

EVQLQQSGAEFVVRPGASVKFSCSTASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGRIDPANGNTK  
YAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCAKSFNNYYSYDDAFAYWGQGT  
LVTVSA (SEQ ID NO: 13)

5 > 78C8D1 vH белок (антитело 78C8)

QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIWAGGPTNY  
NSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTDDTAMYYCAKQIYYSTLVLDYWGQGT SVTVSS  
(SEQ ID NO: 14)

10 > 81A1D1 vH белок (антитело 81A1)

QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIWTGIT TNY  
NSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCARGTGTGFYYAMDYWGQGT SVTV  
SS (SEQ ID NO: 15)

15 > 81B4E11 vH белок (антитело 81B4)

QVQLQQPGADFVVRPGASMRSLCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINPGNVRTN  
YNENFRNKATLTVDKSSTTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGT LVTVS  
A (SEQ ID NO: 16)

20 > 73C5C10 vH белок (антитело 73C5)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWSDGSTDF  
NAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LVTVS  
A (SEQ ID NO: 17)

25 > 73F6F8 vH белок (антитело 73F6)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWSDGSTDY  
NAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQTDDTAIYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LVTVS  
A (SEQ ID NO: 18)

30 > 76E10E8 vH белок (антитело 76E10)

QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWPVGSTNY  
NSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAIYYCAKMDWDDFFDYWGQGT TLLTVSS (  
SEQ ID NO: 19)

> 89A12B8 vH белок (антитело 89A12)

EVQLQQSGAELVLRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDPANGNTK  
YDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCAKSPFDNYYSYDDAFAYWGQGT  
LVTVSA (SEQ ID NO: 20)

5

**Аминокислотные последовательности CDR-1 легкой цепи (L-CDR1)**

> 33D10G1 L-CDR1

TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 21)

10

> 172C8B12 L-CDR1

LASQTIGTWLA (SEQ ID NO: 22)

> 67E7E8 L-CDR1

15 LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 23)

> 78C8D1 L-CDR1

RSSQNIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 24)

20 > 81A1D1 L-CDR1

RASQDIYKYLN (SEQ ID NO: 25)

> 81B4E11 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

25

> 73C5C10 L-CDR1

KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)

> 73F6F8 L-CDR1

30 KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)

> 76E10E8 L-CDR1

KASQNVGRAVA (SEQ ID NO: 28)

> 89A12B8 L-CDR1

LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 29)

**Аминокислотные последовательности CDR-2 легкой цепи (L-CDR2)**

5

> 33D10B12 L-CDR2

STSNLAS (SEQ ID NO: 30)

> 172C8B12 L-CDR2

10 AATSLAD ( SEQ ID NO: 31)

> 67E7E8 L-CDR2

RSTTLAD (SEQ ID NO: 32)

15 > 78C8D1 L-CDR2

KVSNRFS (SEQ ID NO: 33)

> 81A1D1 L-CDR2

YTSGLHS (SEQ ID NO: 34)

20

> 81B4E11 L-CDR2

RTSNLAS (SEQ ID NO: 35)

> 73C5C10 L-CDR2

25 SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

> 73F6F8 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

30 > 76E10E8 L-CDR2

SASNRYT (SEQ ID NO: 37)

> 89A12B8 L-CDR2

RATSLAD (SEQ ID NO: 38)

**Аминокислотные последовательности CDR-3 легкой цепи (L-CDR3)**

> 33D10B12 L-CDR3

5 HQHHRSPVT (SEQ ID NO: 39)

> 172C8B12 L-CDR3

QQVYTTPLT (SEQ ID NO: 40)

10 > 67E7E8 L-CDR3

QQLYSAPYT (SEQ ID NO: 41)

> 78C8D1 L-CDR3

FQGSHPVFT (SEQ ID NO: 42)

15

> 81A1D1 L-CDR3

QQDSKFPWT (SEQ ID NO: 43)

> 81B4E11 L-CDR3

20 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 73C5C10 L-CDR3

QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

25 > 73F6F8 L-CDR3

QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

> 76E10E8 L-CDR3

QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 46)

30

> 89A12B8 L-CDR3

QQLYSGPYT (SEQ ID NO: 47)

**Аминокислотные последовательности CDR-1 тяжелой цепи (H-CDR1)**

> 33D10B12 H-CDR1

GNTVTSYWMH (SEQ ID NO: 48)

5 > 172C8B12 H-CDR1

GYTFTDNYMN (SEQ ID NO: 49)

> 67E7E8 H-CDR1

GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 50)

10

> 78C8D1 H-CDR1

GFSLTKFGVH (SEQ ID NO: 51)

> 81A1D1 H-CDR1

15 GFSLSSYEIN (SEQ ID NO: 52)

> 81B4E11 H-CDR1

GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

20 > 73C5C10 H-CDR1

GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

> 73F6F8 H-CDR1

GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

25

> 76E10E8 H-CDR1

GFSLTNYGVH (SEQ ID NO: 55)

> 89A12B8 H-CDR1

30 GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 56)

### **Аминокислотные последовательности CDR-2 тяжелой цепи (H-CDR2)**

> 33D10B12 H-CDR2

EILPSTGRNTYNNENFKG (SEQ ID NO: 57)

> 172C8B12 H-CDR2

RVNPSNGDTKYNQNFKG (SEQ ID NO: 58)

5

> 67E7E8 H-CDR2

RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 59)

> 78C8D1 H-CDR2

10 VIWAGGPTNYNSALMS (SEQ ID NO: 60)

> 81A1D1 H-CDR2

VIWTGITTYNSALIS (SEQ ID NO: 61)

15 > 81B4E11 H-CDR2

EINPGNVRTYNNENF (SEQ ID NO: 62)

> 73C5C10 H-CDR2

VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

20

> 73F6F8 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

> 76E10E8 H-CDR2

25 VIWPVGSTNYNSALMS (SEQ ID NO: 65)

> 89A12B8 H-CDR2

RIDPANGNTKYDPRFQD (SEQ ID NO: 66)

30 **Аминокислотные последовательности CDR-3 тяжелой цепи (H-CDR3)**

> 33D10B12 H-CDR3

VYFGNPWFAY (SEQ ID NO: 67)

## &gt; 172C8B12 H-CDR3

TKNFYSSYSYDDAMDY (SEQ ID NO: 68)

## &gt; 67E7E8 H-CDR3

5 SFPNNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 69)

## &gt; 78C8D1 H-CDR3

QIYYSTLVDY (SEQ ID NO: 70)

## 10 &gt; 81A1D1 H-CDR3

GTGTGFYYAMDY (SEQ ID NO: 71)

## &gt; 81B4E11 H-CDR3

VFYGEFYFPY (SEQ ID NO: 72)

15

## &gt; 73C5C10 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

## &gt; 73F6F8 H-CDR3

20 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

## &gt; 76E10E8 H-CDR3

MDWDDFFDY (SEQ ID NO: 74)

## 25 &gt; 89A12B8 H-CDR3

SFPDNYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 75)

**Последовательности CDR мышиногo антитела против IL-36R**Краткое описание последовательностей CDR лидерных мышинных антител30 представлено ниже:

Антитело	Последовательности H-CDR	Последовательности L-CDR
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID NO: 48  EILPSTGRRTNYNENFKG (H-CDR2) SEQ ID NO: 57	TASSSVSSSYLH (L-CDR1) SEQ ID NO: 21  STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID NO: 30

	VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 67	HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID NO: 39
172C8	GYTFTDNMYN (H-CDR1) SEQ ID NO: 49  RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID NO: 58  TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID NO: 68	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID NO: 22  AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID NO: 31  QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID NO: 50  RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID NO: 59  SFPNNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 69	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID NO: 23  RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID NO: 32  QQLYSAPYT (L-CDR3) SEQ ID NO: 41
78C8	GFSLTKFVGH (H-CDR1) SEQ ID NO: 51  VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID NO: 60  QIYYSTLVVDY (H-CDR3) SEQ ID NO: 70	RSSQNIVHNSNGNTYLQ (L-CDR1) SEQ ID NO: 24  KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID NO: 33  FQGSHPVFT (L-CDR3) SEQ ID NO: 42
81A1	GFSLSSYEIN (H-CDR1) SEQ ID NO: 52  VIWTGITTNYNSALIS (H-CDR2) SEQ ID NO: 61  GTGTGFYAMDY (H-CDR3) SEQ ID NO: 71	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID NO: 25  YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID NO: 34  QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID NO: 43
81B4	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID NO: 53  EINPGNVRTNYNENF (H-CDR2) SEQ ID NO: 62  VFYGEPIYPY (H-CDR3) SEQ ID NO: 72	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID NO: 26  RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID NO: 35  HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID NO: 54  VIWSDGSTDFNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID NO: 63  KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID NO: 27  SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID NO: 36  QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID NO: 54  VIWSDGSTDYNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID NO: 64  KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No:27  SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID NO: 36  QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 45
76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID NO: 55	KASQNVGRAVA (L-CDR1) SEQ ID NO: 28

	VIWVPGSTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID NO: 65	SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID NO: 37
	MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID NO: 74	QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID NO: 56	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID NO: 29
	RIDPANGNTKYDPRFQD (H-CDR2) SEQ ID NO: 66	RATSLAD (L-CDR2) SEQ ID NO: 38
	SFPDNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 75	QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID NO: 47

### **Последовательности гуманизованного антитела против IL-36R**

[00078] Человеческие каркасные последовательности для мышинных лидеров выбирали на основе гомологии каркаса, структуры CDR, консервативных канонических остатков, консервативных контактных упаковочных остатков и других параметров для получения гуманизованных переменных областей (см. Пример 5).

[00079] Типичные гуманизованные переменные области, производные от антител 81B4 и 73C5, показаны ниже.

#### **10 Аминокислотные последовательности переменной области легкой цепи (VK)**

> 81B4vK32\_3 vK белок

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTLASGI  
 15 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 76)

> 81B4vK32\_105 vK белок

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGV  
 20 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 77)

> 81B4vK32\_116 vK белок

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGV  
 25 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 78)

> 81B4vK32\_127 vK белок

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRLASGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 79)

5

> 81B4vK32\_138 vK белок

QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 80)

10

> 81B4vK32\_140 vK белок

QIVLTQSPGTLSSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQLASGI  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 81)

15

> 81B4vK32\_141 vK белок

QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKLASGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 82)

20

> 81B4vK32\_147 vK белок

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHLASGI  
PGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 83)

25

> 73C5vK39\_2 vK белок

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
DRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 84)

30

> 73C5vK39\_7 vK белок

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
DRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 85)

> 73C5vK39\_15 vK белок

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
ARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
5 NO: 86)

**Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой  
цепи (vH)**

10 > 81B4vH33\_49 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTN  
YNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGLTVTS  
S (SEQ ID NO: 87)

15 > 81B4vH33\_85T vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGNVRTN  
YNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTVTS  
S (SEQ ID NO: 88)

20 > 81B4vH33\_90 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTVTS  
S (SEQ ID NO: 89)

25 > 81B4vH33\_93 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEINPGNVRTN  
YNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGLTVTS  
S (SEQ ID NO: 90)

30 > 81B4vH50\_22 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEILPGVVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTVTS  
S (SEQ ID NO: 91)

> 81B4vH50\_30 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQLEWIGEINPGAVRTN  
YNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 92)

5

> 81B4vH51\_13 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGLVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 93)

10

> 81B4vH51\_15 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGAVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 94)

15

> 81B4vH52\_83 vH белок

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGSVRTN  
YNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 95)

20

> 73C5vH46\_4 vH белок

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
NAPFKSRVTINKDTSKSKQVSVKMSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 96)

25

> 73C5vH46\_19 vH белок

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
NAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 97)

30

> 73C5vH46\_40 vH белок

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
NAPFKSRVTISKDNSKSKQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVS  
S (SEQ ID NO: 98)

> 73C5vH47\_65 vH белок

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 5 S (SEQ ID NO: 99)

> 73C5vH47\_77 vH белок

QVQLQESGPGGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWSDGSTDF  
 NAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 10 S (SEQ ID NO: 100)

> 73C5vH58\_91 vH белок

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 15 S (SEQ ID NO: 101)

Последовательности CDR из гуманизированных переменных областей, производных от показанных выше антител 81B4 и 73C5 описаны ниже.

Аминокислотные последовательности L-CDR1

20 > 81B4vK32\_3 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_105 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

25

> 81B4vK32\_116 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_127 L-CDR1

30 TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_138 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_140 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_141 L-CDR1

5 TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

> 81B4vK32\_147 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

10 > 73C5vK39\_2 L-CDR1

KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

> 73C5vK39\_7 L-CDR1

KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

15

> 73C5vK39\_15 L-CDR1

KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

#### Аминокислотные последовательности L-CDR2

20 > 81B4vK32\_3 L-CDR2 (SEQ ID NO: 102)

RTSTLAS

> 81B4vK32\_105 L-CDR2 (SEQ ID NO: 103)

RTSILAS

25

> 81B4vK32\_116 L-CDR2 (SEQ ID NO: 104)

RTSRLAS

> 81B4vK32\_127 L-CDR2 (SEQ ID NO: 104)

30 RTSRLAS

> 81B4vK32\_138 L-CDR2 (SEQ ID NO: 104)

RTSRLAS

> 81B4vK32\_140 L-CDR2 (SEQ ID NO: 105)

RTSQLAS

> 81B4vK32\_141 L-CDR2 (SEQ ID NO: 106)

5 RTSKLAS

> 81B4vK32\_147 L-CDR2 (SEQ ID NO: 140)

RTSHLAS

10 > 73C5vK39\_2 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

> 73C5vK39\_7 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

15

> 73C5vK39\_15 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

### Аминокислотные последовательности L-CDR3

20 > 81B4vK32\_3 L-CDR3

HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_105 L-CDR3

HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

25

> 81B4vK32\_116 L-CDR3

HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_127 L-CDR3

30 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_138 L-CDR3

HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_140 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_141 L-CDR3  
5 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

> 81B4vK32\_147 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

10 > 73C5vK39\_2 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

> 73C5vK39\_7 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

15 > 73C5vK39\_15 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

Аминокислотные последовательности H-CDR1

20 > 81B4vH33\_49 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH33\_85T H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

25 > 81B4vH33\_90 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH33\_93 H-CDR1  
30 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH50\_22 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH50\_30 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH51\_13 H-CDR1  
5 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 81B4vH51\_15 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

10 > 81B4vH52\_83 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

> 73C5vH46\_4 H-CDR1  
15 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

> 73C5vH46\_19 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

> 73C5vH46\_40 H-CDR1  
20 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

> 73C5vH47\_65 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

25 > 73C5vH47\_77 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

> 73C5vH58\_91 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

30

Аминокислотные последовательности H-CDR2

> 81B4vH33\_49 H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

> 81B4vH33\_85T H-CDR2

EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

> 81B4vH33\_90 H-CDR2

5 EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

> 81B4vH33\_93 H-CDR2

EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

10 > 81B4vH50\_22 H-CDR2

EILPGVVRTNYNENF (SEQ ID NO: 108)

> 81B4vH50\_30 H-CDR2

EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

15

> 81B4vH51\_13 H-CDR2

EINPGLVRTNYNENF (SEQ ID NO: 110)

> 81B4vH51\_15 H-CDR2

20 EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

> 81B4vH52\_83 H-CDR2

EINPGSVRTNYNENF (SEQ ID NO: 111)

25 > 73C5vH46\_4 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

> 73C5vH46\_19 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

30

> 73C5vH46\_40 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

> 73C5vH47\_65 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

> 73C5vH47\_77 H-CDR2

VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

5

> 73C5vH58\_91 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

Аминокислотные последовательности H-CDR3

10 > 81B4vH33\_49 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 81B4vH33\_85T H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

15

> 81B4vH33\_90 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 81B4vH33\_93 H-CDR3

20 VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 81B4vH50\_22 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

25 > 81B4vH50\_30 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 81B4vH51\_13 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

30

> 81B4vH51\_15 H-CDR3

VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 81B4vH52\_83 H-CDR3

VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO: 72)

> 73C5vH46\_4 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

5

> 73C5vH46\_19 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

> 73C5vH46\_40 H-CDR3

10 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

> 73C5vH47\_65 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

15 > 73C5vH47\_77 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

> 73C5vH58\_91 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

20

[00080] В одном аспекте вариабельная область в соответствии с настоящим изобретением связана с константной областью. Например, вариабельная область в соответствии с настоящим изобретением связана с константной областью, показанной ниже, для образования тяжелой цепи или легкой цепи антитела.

25

**Константная область тяжелой цепи, связанная после гуманизированной вариабельной тяжелой области:**

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA

30 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE

QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV

DKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)

**Константная область легкой цепи, связанная после гуманизированной  
вариабельной легкой области:**

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ  
 DSKDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
 5 NO: 113)

[00081] Типичные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи в  
 соответствии с настоящим изобретением показаны ниже (гуманизированные  
 10 вариабельные области, производные от антител 81B4 и 73C5, связанные с  
 константными областями).

**Аминокислотные последовательности легкой цепи**

> 81B4vK32\_3 легкая цепь

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTLASGI  
 15 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSL  
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)

> 81B4vK32\_105 легкая цепь

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGV  
 20 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSL  
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)

25 > 81B4vK32\_116 легкая цепь

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGV  
 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSL  
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)

30

> 81B4vK32\_127 легкая цепь

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRLASGV  
 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI

FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)

> 81B4vK32\_138 легкая цепь

5 QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)

10 > 81B4vK32\_140 легкая цепь

QIVLTQSPGTLSSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQLASGI  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)

15

> 81B4vK32\_141 легкая цепь

QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKLASGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
20 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)

> 81B4vK32\_147 легкая цепь

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHLASGI  
PGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
25 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)

> 73C5vK39\_2 легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
30 DRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYFCQQYSRYPLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)

> 73C5vK39\_7 легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
 DRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS  
 TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)

5

> 73C5vK39\_15 легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIP  
 ARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS  
 TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)

10

### **Аминокислотные последовательности тяжелой цепи**

> 81B4vH33\_49 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTN  
 YNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEYFPYWGQGLTVTS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT  
 VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)

15

20

> 81B4vH33\_85T тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINPGNVRTN  
 YNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPYWGQGLTVTS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT  
 VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

25

30

> 81B4vH33\_90 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTQTLVTVS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
5 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

10 > 81B4vH33\_93 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQRPGQGLEWMGEINPGNVRTN  
YNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPEYFPYWGQGLTQTLVTVS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
15 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)

20 > 81B4vH50\_22 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQRPGQGLEWMGEILPGVVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTQTLVTVS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
25 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)

30 > 81B4vH50\_30 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQRPGQGLEWIGEINPGAVRTN  
YNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFPYWGQGLTQTLVTVS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA

AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)

5

> 81B4vH51\_13 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGLVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFPYWGQGLTIVTS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
10 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)

15

> 81B4vH51\_15 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGAVRTN  
YNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFPYWGQGLTIVTS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
20 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)

25

> 81B4vH52\_83 тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGSVRTN  
YNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFPYWGQGLTIVTS  
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
30 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)

## &gt; 73C5vH46\_4 тяжелая цепь

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 5 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 10 VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

## &gt; 73C5vH46\_19 тяжелая цепь

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 15 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 20 VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)

## &gt; 73C5vH46\_40 тяжелая цепь

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS  
 25 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 30 VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)

## &gt; 73C5vH47\_65 тяжелая цепь

QVQLQESGPGGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 NAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTIVTS

SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLF  
 5 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)

> 73C5vH47\_77 тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGSTDF  
 10 NAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLVTVS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLF  
 15 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

> 73C5vH58\_91 тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDY  
 20 NAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLVTVS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLF  
 25 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
 VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

[00082] Вышеперечисленные CDR определены с применением системы нумерации Чотиа (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927 - 948).

30 [00083] В одном аспекте антитело согласно настоящему изобретению включает 3 CDR легкой цепи и 3 CDR тяжелой цепи, например, как изложено выше.

[00084] В одном аспекте антитело согласно настоящему изобретению включает переменную область легкой цепи и тяжелой цепи, как изложено

выше. В одном аспекте переменная область легкой цепи в соответствии с изобретением слита с константной областью легкой цепи, например, каппа или лямбда константной областью. В одном аспекте переменная область тяжелой цепи в соответствии с изобретением слита с константной областью тяжелой цепи, например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM, в частности, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> или IgG<sub>4</sub>.

[00085] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (Антитело B1).

[00086] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (Антитело B2).

[00087] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (Антитело B3).

[00088] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (Антитело B4).

[00089] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (Антитело B5).

[00090] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (Антитело B6).

[00091] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

[00092] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 (Антитело C2).

5 [00093] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (Антитело C1)

10 [00094] Типичные антитела в соответствии с настоящим изобретением показаны ниже.

**Таблица В.**

Анти-тело	Последовательности легкой цепи	Последовательности тяжелой цепи
B1	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTNYNENFRNKATMTV DTSI STAYMELSLRLSDDTAVYYCAVVFYGEYFPFY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSG LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B2	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTNYNENFRNRVTMTV DTSI STAYMELSLRLSDDTAVYYCTVVFYGEYFPFY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSG LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B3	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VKQAPGQGLEWMGEINPGNVRTNYNENFRNKVTMTV DTSI STAYMELSLRLSDDTAVYYCTVVFYGEYFPFY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSG LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTNYNENFRNKATMTV DTSI STAYMELSLRLSDDTAVYYCAVVFYGEYFPFY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSG

	QESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSS YFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKLS GTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VRQRPQGGLIEWIGGINPGNVRTNYNENFRNRVTMTV DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B6	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSS YFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKLS GTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHW VKQAPGGGLEWMGEINPGNVRTNYNENFRNKVTMTV DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

**Таблица С**

<u>Анти- тело</u>	<u>Последовательности легкой цепи</u>	<u>Последовательности тяжелой цепи</u>
<u>C1</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTN VLWYQQKPGQAPRPLIYSAS YRHSGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQYSRYPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWI RQFPKGKLEWIGVIWSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTS KNQVSKLS SVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTTPREE QYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 138)
<u>C2</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTN VLWYQQKPGQAPRPLIYSAS YRHSGIPDRFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWI RQFPKGKLEWIGVIWSDGSTDYNAPFKSRVTISKDNS KSQVSKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTTPREE QYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 139)
<u>C3</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTN	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWI

<p>VLWYQQKPGQAPRPLIYSASYSRHSGIPDRFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)</p>	<p>RQFPKGLEWIGVIWSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTS KNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGO GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 138)</p>
--	---

[00095] В некоторых аспектах гуманизованное антитело проявляет блокирующую активность, посредством которой оно снижает связывание лиганда IL-36 с рецептором IL-36 по меньшей мере на 45 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 55 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 65 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 75 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 85 %, по меньшей мере на 90 %, или по меньшей мере на 95 %. Способность антитела к блокированию связывания лиганда IL-36 с рецептором IL-36 измеряют с применением анализов конкурентного связывания, известных специалистам в данной области техники. В альтернативном варианте блокирующую активность антитела измеряют путем оценки биологических эффектов IL-36, таких как продуцирование IL-8, IL-6 и GM-CSF, для того, чтобы определить, ингибируется ли сигнал, опосредованный рецептором IL-36.

[00096] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает гуманизованное антитело против IL-36R, обладающее благоприятными физическими свойствами. В одном аспекте гуманизованное антитело против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением присутствует в по меньшей мере на 90 % мономерной форме или в по меньшей мере на 92 % мономерной форме или в по меньшей мере на 95 % мономерной форме в буфере. В еще одном аспекте а гуманизованное антитело против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением остается в по меньшей мере на 90 % мономерной форме или в по меньшей мере на 92 % мономерной форме или в по меньшей мере на 95 % мономерной форме в буфере в течение одного месяца или в течение четырех месяцев.

[00097] В одном аспекте гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению является Антителом В1, Антителом В2, Антителом В3, Антителом В4, Антителом В5, Антителом В6, Антителом С1, Антителом С2, или Антителом С3. Соответственно, в одном варианте осуществления



антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (Антитело В3). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (Антитело В4). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (Антитело В5). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (Антитело В6). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 124 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (Антитело С1). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 139 (Антитело С2). В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (Антитело С3).

[00099] В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против IL-36R, включая их антигенсвязывающие фрагменты, такие как переменные области тяжелой и легкой цепи, включая аминокислотную последовательность остатков, производных от Антитела В1, Антитела В2, Антитела В3, Антитела В4, Антитела В5, Антитела В6, Антитела С1, Антитела С2 или Антитела С3.

[000100] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, который конкурирует за связывание с анти-IL-36R человека с антителом согласно настоящему изобретению, например, Антителом В1, Антителом В2, Антителом В3, Антителом В4, Антителом В5, Антителом В6, Антителом С1, Антителом С2 или Антителом С3, как описано авторами. Способность антитела или антигенсвязывающего фрагмента к конкурентному связыванию с IL-36R

измеряют с применением анализов конкурентного связывания, известных специалистам в данной области техники.

[000101] Гуманизированные антитела против IL-36R необязательно включают специфические аминокислотные замещения в консенсусных каркасных областях или каркасных областях зародышевой линии. Специфическое замещение аминокислотных остатков в этих каркасных позициях способно улучшить разные аспекты действия антитела, включая аффинность и/или стабильность связывания, по сравнению с демонстрируемыми в гуманизированных антителах, образуемых путем "прямой замены" CDR или HVL в каркасных областях зародышевой линии человека.

[000102] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1 - 10. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 11 - 20. Помещение таких CDR в FR консенсусных вариабельных доменов тяжелой и легкой цепи человека обеспечивает нужные гуманизированные антитела в соответствии с настоящим изобретением.

[000103] В частности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи SEQ ID NO: 1/11, 2/12, 3/13, 4/14, 5/15, 6/16, 7/17, 8/18, 9/19, 10/20. Такие вариабельные области поддаются комбинированию с константными областями человека.

[000104] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области легкой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 76 - 86. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области тяжелой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, изложенную в любой SEQ ID NO: 87 - 101. В частности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельных областей легкой цепи

и тяжелой цепи SEQ ID NO: 77/89, 80/88, 80/89, 77/87, 77/88, 80/87, 86/100, 85/101, 85/100. Такие переменные области поддаются комбинированию с константными областями человека.

[000105] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение  
5 касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 77 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной  
10 последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 77, и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 89 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по  
15 меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000106] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение  
20 касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 80 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной  
25 последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 80, и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 88 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по  
30 меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000107] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 80 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 80, и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 89 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000108] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 77 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 77, и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 87 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000109] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 77 и каркасные области, имеющие аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 77, и гуманизированный  
5 переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 88 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена  
10 тяжелой цепи SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000110] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который  
15 включает CDR SEQ ID NO: 80 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 80, и гуманизированный  
20 переменный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 87 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена  
25 тяжелой цепи SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000111] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный переменный домен легкой цепи, который  
30 включает CDR SEQ ID NO: 86 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 86, и гуманизированный

вариабельный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 100 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000112] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 85 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 85, и гуманизированный вариабельный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 101 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 101. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000113] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 85 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 85, и гуманизированный вариабельный домен тяжелой цепи, который включает CDR SEQ ID NO: 100 и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90 % идентичную, по меньшей мере на 93 % идентичную или по меньшей мере на 95 % идентичную аминокислотной последовательности

каркасных областей аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

5 [000114] В некоторых конкретных вариантах осуществления раскрываемые авторами гуманизированные антитела против IL-36R включают по меньшей мере переменный домен тяжелой или легкой цепи, включающий CDR или HVL мышинных моноклональных антител или гуманизированных антител, как раскрывается авторами, и FR переменных доменов тяжелой и легкой цепи зародышевой линии человека.

10 [000115] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий последовательность CDR1 легкой цепи (L-CDR1) одной из SEQ ID NO: 21 - 29; последовательность CDR2 легкой цепи (L-CDR2) одной из SEQ ID NO: 30 - 38; последовательность CDR3 легкой цепи (L-CDR3) одной из SEQ ID NO: 39 - 47; 15 последовательность CDR1 тяжелой цепи (H-CDR1) одной из SEQ ID NO: 48 - 56; последовательность CDR2 тяжелой цепи (H-CDR2) одной из SEQ ID NO: 57 - 66; и последовательность CDR3 тяжелой цепи (H-CDR3) одной из SEQ ID NO: 67 - 75. В одном аспекте антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменную область легкой цепи, включающую 20 вышеуказанную L-CDR1, вышеуказанную L-CDR2 и вышеуказанную L-CDR3, и переменную область тяжелой цепи, включающую вышеуказанную H-CDR1, вышеуказанную H-CDR2 и вышеуказанную H-CDR3.

[000116] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

- 25 а) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 21, 30, 39, 48, 57 и 67, соответственно; или
- б) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 22, 31, 40, 49, 58 и 68, соответственно; или
- в) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H- 30 CDR3 SEQ ID NO: 23, 32, 41, 50, 59 и 69, соответственно; или
- г) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 24, 33, 42, 51, 60 и 70, соответственно; или
- д) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 25, 34, 43, 52, 61 и 71, соответственно; или

е) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 26, 35, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или

ж) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 63 и 73, соответственно; или

5 з) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 64 и 74, соответственно; или

и) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 64 и 73, соответственно; или

10 к) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 28, 37, 46, 55, 65 и 74, соответственно; или

л) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 29, 38, 47, 56, 66 и 75, соответственно.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

15 а) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 26, 103, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или

б) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 26, 104, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или

20 в) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 27, 36, 45, 107, 63 и 73, соответственно; или

г) последовательность L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 SEQ ID NO: 27, 36, 45, 107, 64 или 73, соответственно.

25 [000117] В одном аспекте антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменную область легкой цепи, включающую вышеуказанную комбинацию L-CDR1, L-CDR2 и L-CDR3 и переменную область тяжелой цепи, включающую вышеуказанную комбинацию H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3.

30 [000118] В конкретных вариантах осуществления предусматривается, что химерные антитела со сменными областями CDR (например, со сменой одной или двух CDR одного из мышиных антител или производных от них гуманизированных антител на аналогичную CDR из другого мышиного антитела или производного от него гуманизированного антитела) между этими типичными иммуноглобулинами способны обеспечивать желаемые антитела.

[000119] В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело против IL-36R представляет собой фрагмент антитела. Различные фрагменты антител в целом обсуждались выше, и существуют разработанные способы получения фрагментов антител. Фрагменты получают путем протеолитического расщепления интактных антител (см., например, публикации Morimoto et al., 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24: 107 - 117; и Brennan et al., 1985, Science 229: 81). В альтернативном варианте фрагменты получают непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах. Например, фрагменты Fab'-SH извлекают непосредственно из *E. coli* и химически соединяют для образования фрагментов F(ab')<sub>2</sub> (см., например, Carter et al., 1992, Bio/Technology 10: 163 - 167). Путем применения другого подхода фрагменты F(ab')<sub>2</sub> выделяют непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Другие технологии продуцирования фрагментов антител станут очевидными для квалифицированных специалистов-практиков. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие описанные авторами CDR, в частности, одну из описанных авторами комбинаций L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3. В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие описанные авторами вариабельные области, например, одну из описанных авторами комбинаций вариабельных областей легкой цепи и вариабельных областей тяжелой цепи.

[000120] Определенные варианты осуществления включают фрагмент F(ab')<sub>2</sub> гуманизованного антитела против IL-36R включают последовательность легкой цепи одной из SEQ ID NO: 115 или 118 в комбинации с последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 125, 126 или 127. Такие варианты осуществления включают интактное антитело, содержащее такой F(ab')<sub>2</sub>.

[000121] Определенные варианты осуществления включают фрагмент F(ab')<sub>2</sub> гуманизованного антитела против IL-36R включают последовательность легкой цепи одной из SEQ ID NO: 123 или 124 в комбинации с последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 или 139. Такие варианты осуществления включают интактное антитело, содержащее такой F(ab')<sub>2</sub>.

[000122] В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела включает константную область, которая опосредует эффекторную

функцию. Константная область способна обеспечивать антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) и/или комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) в качестве ответов против экспрессирующей анти-IL-36R клетки-мишени. Эффекторный(е) домен(ы), например, представляет(ют) собой Fc-область молекулы Ig.

[000123] В качестве источника происхождения эффекторного домена антитела возможны любые подходящие виды и изоотипы позвоночных животных. Изоотипы разных видов животных отличаются по их способности к опосредованию эффекторных функций. Например, способность человеческого иммуноглобулина к опосредованию КЗЦ и АЗКЦ / АЗКФ в целом осуществляется в порядке  $IgM \approx IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 > IgG_4$  и  $IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 / IgM / IgG_4$ , соответственно. Мышиные иммуноглобулины опосредуют КЗЦ и АЗКЦ / АЗКФ в целом в порядке мышиного  $IgM \approx IgG_3 >> IgG_{2b} > IgG_{2a} >> IgG_1$  и  $IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 >> IgG_3$ , соответственно. В другом примере мышинный  $IgG_{2a}$  опосредует АЗКЦ, тогда как мышинные  $IgG_{2a}$  и  $IgM$  опосредуют КЗЦ.

### III. Фармацевтические дозы и введение

[000124] Антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением, как правило, вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, в которой антагонист смешан с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом; см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences and US. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984). Фармацевтическую композицию рецептируют любым способом, подходящим для предусмотренного пути введения. Примерами фармацевтических композиций являются лиофилизированные порошки, гидросмеси, водные растворы, суспензии и составы с замедленным высвобождением (см., например, Hardman et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.; Avis et al.(eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds. ) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety,

Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y.). К подходящим путям введения относятся внутривенная инъекция (включая внутриартериальную инъекцию) и подкожная инъекция.

5 [000125] Типичные примеры доз и режимов дозирования в соответствии с настоящим изобретением представлены в Таблице А. Хотя в качестве примера приведены дозы 900 мг и 750 мг, подобные режимы дозирования так же применимы к дозам 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг и 800 мг.

**Таблица А: Дозы и режимы дозирования**

Внутривенная доза (мг)	Частота внутривенных доз	Частота внутривенного введения	Необязательная подкожная доза (мг)	Частота подкожных доз	Частота введения подкожных доз
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	-	-	-
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	150	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	150	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	150	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	-	-	-
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	225	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	225	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	225	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель

900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	300	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	300	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	300	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	600	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	600	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы	600	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	-	-	-
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 1, 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	150	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	150	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель

900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	150	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	225	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	225	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	225	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	300	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	300	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	300	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель

900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	600	1 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	600	2 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	Вторая доза через 1 неделю после первой дозы; третья доза через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после второй дозы	600	3 или более	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель

[000126] В одном варианте осуществления 1, 2 или 3 или более внутривенных доз вводят пациенту в одном из режимов дозирования, перечисленных в Таблице А, причем первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

[000127] В одном аспекте изобретение касается лечения ГПП у пациента путем введения пациенту двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[000128] В другом аспекте изобретение касается лечения ГПП у пациента путем введения пациенту однократной внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R, а если симптомы ГПП остаются, то введения дополнительной внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R через неделю после начальной дозы.

[000129] В одном аспекте изобретение касается способа лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных (i.v.)

доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 [000130] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10 [000131] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения или ослабления признаков и симптомов фазы резкого обострения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

15 [000132] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения тяжести и длительности симптомов ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

20 [000133] В одном аспекте изобретение касается способа лечения поражение кожи, связанного с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

25 [000134] В одном аспекте изобретение касается способа профилактики рецидива обострений ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

30 [000135] В одном аспекте изобретение касается способа уменьшения боли по меньшей мере на 10 % у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[000136] В одном аспекте изобретение касается способа улучшения качества жизни по меньшей мере на 10 % у пациента с симптомами ГПП от умеренных до тяжелых, причем вышеупомянутый способ включает введение

пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 [000137] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA).

[000138] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул.

10 [000139] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул перед введением первой внутривенной дозы.

15 [000140] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул после введения первой внутривенной дозы.

20 [000141] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул до и после введения первой внутривенной дозы.

[000142] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов, вторую дозу вводят после 1-й недели, но не позднее, чем через 2 недели со времени первой дозы.

25 [000143] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента с баллом  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку образования пустул по подшкале GPPGA у пациента, и если балл  $\geq 2$  по  
30 подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[000144] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом

(GPPGA), причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку общего балла по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[000145] В одном аспекте изобретение касается способа лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку балльных показателей по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

[000146] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, необязательно вводят третью внутривенную дозу 900 мг антитела против IL-36R через 2 - 12 недель после второй внутривенной дозы.

[000147] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, введение двух доз позволяет достичь одного или нескольких из следующих результатов:

(а) 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) за одну неделю после введения второй внутривенной дозы; и/или

(б) общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA за одну неделю после введения второй внутривенной дозы.

[000148] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, результаты сохраняются по меньшей мере до 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

[000149] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, способ включает

введение пациенту профилактически эффективного количества антитела против IL-36R одной или несколькими подкожными дозами после последней введенной внутривенной дозы.

5 [000150] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг вышеупомянутого антитела против IL-36R.

10 [000151] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, пациенту вводят 1, 2, 3 или более подкожных доз, причем первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

15 [000152] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

20 [000153] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, пациент остается в клинической ремиссии, которую измеряют по общему баллу 0 или 1 по шкале GPPGA в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48, 60 или 72 недель после последней внутривенной или подкожной дозы.

25 [000154] В варианте осуществления, касающемся одного из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, млекопитающее или пациента оценивают на предмет улучшения клинической ремиссии, которую определяют по: (а) балльному показателю 0 или 1 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) на 1-й неделе; (б) 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, что указывает на отсутствие видимых пустул на 1-й неделе; (в) индексу площади поражения и степени тяжести для генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) 75 на 4-й неделе; (г) изменению относительно исходного уровня по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 4-й неделе; (д) изменению показателя относительно исходного уровня по шкале симптомов псориаза (ШСП) на 4-й неделе; (е) изменению показателя относительно исходного уровня по шкале

30

функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) утомление на 4-й неделе; (ж) GPPGA 0 или 1 на 4-й неделе; (з) 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, что указывает на отсутствие видимых пустул на 4-й неделе; (и) GPPASI 50 на 1-й и 4-й неделе; или (к) изменению относительно исходного уровня в показателях GPPASI по подшкале тяжести пустул, эритемы или шелушения на 1-й и 4-й неделе. В подобном варианте осуществления пропорция пациентов, демонстрирующих ответ на введение, статистически значительно выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, по любой из указанных конечных точек.

#### 10 **Фармацевтические композиции и их введение**

[000155] Антитела в соответствии с настоящим изобретением вводят отдельно или в комбинации с другими агентами. Примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях являются антитела, или фрагменты антител, имеющие аминокислотную последовательность

15

вариабельной области легкой цепи одной из SEQ ID NO: 1 - 10. Примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются гуманизированные антитела или фрагменты антител, имеющие аминокислотную последовательность

вариабельной области тяжелой цепи одной из SEQ ID NO: 11 - 20.

20

[000156] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются гуманизированные антитела или фрагменты антител, имеющие аминокислотную последовательность

вариабельной области легкой цепи одной из SEQ ID NO: 76 - 86. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических

25

композициях также являются гуманизированные антитела или фрагменты антител, имеющие аминокислотную последовательность

вариабельной области тяжелой цепи одной из SEQ ID NO: 87 - 101.

[000157] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются гуманизированные антитела

30

или фрагменты антител, имеющие вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи одной из SEQ ID NO: 77 и 89, SEQ ID NO: 80 и 88, SEQ ID NO: 80 и 89, SEQ ID NO: 77 и 87, SEQ ID NO: 77 и 88, SEQ ID NO: 80 и 87, SEQ ID NO: 86 и 100, SEQ ID NO: 85 и 101 или SEQ ID NO: 85 и 10.

[000158] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются гуманизированные антитела, имеющие аминокислотную последовательность области легкой цепи одной из SEQ ID NO: 115, 118, 123 или 124. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических композициях также являются гуманизированные антитела, имеющие аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи одной из SEQ ID NO: 125, 126, 127, 138 или 139.

[000159] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются Антитело В1, Антитело В2, Антитело В3, Антитело В4, Антитело В5, Антитело В6, Антитело С1, Антитело С2 или Антитело С3.

[000160] Известны разные системы доставки, которые применяют для введения связывающего агента IL-36R. Способы введения включают, помимо прочих, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный. Связывающий агент IL-36R вводят, например, в форме инфузии, одноразовой дозы или инъекции, с возможностью введения вместе с другими биологически активными агентами, такими как химиотерапевтические агенты. Возможно системное или местное введение. В предпочтительных вариантах осуществления введение осуществляют путем подкожной инъекции. Композиции для таких инъекций приготавливают, например, в предварительно наполненных шприцах, содержимое которых вводят раз в две недели.

[000161] В одном аспекте изобретение обеспечивает изделие промышленного производства, включающее устройство для подкожного введения, которое позволяет доставлять пациенту фиксированную дозу антитела согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления устройством для подкожного введения является предварительно наполненный шприц, шприц для самоинъекции или устройство для инфузии большого объема. Например, в качестве устройства для введения применяют продукт MyDose™ от Roche, устройство для инфузии одноразового использования, обеспечивающее возможность подкожного введения большого количества жидкого медикамента. Для подкожной доставки фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением применяют многочисленные ручки и шприцы для

самоинъекции многоразового использования. Примерами, помимо прочих, являются AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Великобритания), ручка DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Швейцария), ручка HUMALOG MIX 75/25™, ручка HUMALOG™, ручка HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, Индиана, США), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Copenhagen, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Дания), ручка BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, Нью-Джерси, США), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Германия) и другие. Примерами устройств для доставки одноразового использования, применяемых для подкожной доставки фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, являются, помимо прочих, ручка SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), шприц для самоинъекции SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, Калифорния, США), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и ручка HUMIRA™ Pen (Abbott Labs, Abbott Park, Иллинойс, США), YPSOMATE™, YPSOMATE 2.25™, VAIROJECT™ (Ypsomed AG, Burgdorf, Швейцария) и другие. Дополнительная информация, касающаяся примеров устройств для доставки, применяемых с антителом согласно настоящему изобретению, содержится, например, в документах CH705992A2, WO2009/040602, WO2016/169748, WO2016/179713.

[000162] В конкретных вариантах осуществления композицию связывающего агента IL-36R вводят путем инъекции, при помощи катетера, при помощи суппозитория или при помощи имплантата, причем имплантат является пористым, непористым или желеобразным материалом, включая мембрану, такую как силиконовая мембрана, или волокно. Как правило, при введении композиции используют материалы, в которые не поглощается антитело против IL-36R или агент.

[000163] В других вариантах осуществления антитело против IL-36R или агент доставляют в система контролируемого высвобождения. В одном варианте осуществления применяют насос (см., например, Langer, 1990, Science 249: 1527 - 1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574). В еще одном варианте осуществления используют полимерные материалы. (См., например, Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca

Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. См. также Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105.) Другие системы контролируемого высвобождения  
5 обсуждаются, например, в приведенной выше публикации Langer.

[000164] Связывающий агент IL-36R (например, антитело против IL-36R) вводят в форме фармацевтических композиций, включающих терапевтически эффективное количество связывающего агента и один или несколько  
10 фармацевтически совместимых ингредиентов.

[000165] В одном варианте осуществления антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент (раскрываемый авторами) присутствует в фармацевтической композиции (как описано в одновременно находящейся на рассмотрении публикации РСТ № 20200185479 от 17 сентября 2020 г., полное  
15 содержание которой включено в данный документ путем ссылки), подходящей для введения животному или человеку в соответствии с одним из описанных авторами аспектов. Различные примеры этого варианта осуществления описаны ниже в виде пронумерованных пунктов (1, 2, 3 и т. д.) для удобства. Они представлены в качестве примеров и не ограничивают технологию,  
20 составляющую предмет изобретения. Следует заметить, что возможна комбинация любых из зависимых пунктов в любых сочетаниях и их включение в независимый пункт, например, пункт 1. Другие пункты представлены подобным же образом.

1. Способ лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза  
25 (ГПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

2. Способ лечения ГПП у пациента путем введения пациенту однократной внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R, а если  
30 симптомы ГПП остаются, то введения дополнительной внутривенной дозы 900 мг антитела против IL-36R через неделю после начальной дозы.

3. Способ лечения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против

IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

4. Способ уменьшения или ослабления признаков и симптомов фазы резкого обострения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5. Способ уменьшения тяжести и длительности симптомов ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

6. Способ лечения поражения кожи, связанного с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

7. Способ профилактики рецидива обострений ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

8. Способ уменьшения боли по меньшей мере на 10 % у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

9. Способ улучшения качества жизни по меньшей мере на 10 % у пациента с симптомами ГПП от умеренных до тяжелых, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA).

11. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул.

12. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по

подшкале GPPGA для оценки образования пустул перед введением первой внутривенной дозы.

13. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул после введения первой внутривенной дозы.

14. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул до и после введения первой внутривенной дозы.

15. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем вторую дозу вводят после 1-й недели, но не позднее, чем через 2 недели со времени первой дозы.

16. Способ лечения а ГПП пациент с баллом  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку образования пустул по подшкале GPPGA у пациента, и если балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

17. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA), причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку общего балла по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

18. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку балльных показателей по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для

оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 19. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем необязательно вводят третью внутривенную дозу 900 мг антитела против IL-36R через 2 - 12 недель после второй внутривенной дозы.

20. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем введение двух доз позволяет достичь одного или нескольких из следующих результатов:

10 (а) 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) за одну неделю после введения второй внутривенной дозы; и/или

(б) общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA за одну неделю после введения второй внутривенной дозы.

15 21. Способ по пункту 20, причем результаты сохраняются по меньшей мере до 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

22. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем способ также включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела против IL-36R одной или несколькими подкожными дозами после последней введенной внутривенной дозы.

20 23. Способ по пункту 22, причем каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг вышеупомянутого антитела против IL-36R.

25 24. Способ по пункту 23, причем пациенту вводят 1, 2, 3 или более подкожных доз, причем первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

30 25. Способ по пункту 24, причем первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

26. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент остается в клинической ремиссии, которую измеряют по общему баллу 0 или 1 по шкале GPPGA в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48, 60 или 72 недель после последней внутривенной или подкожной дозы.

27. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

28. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

I. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

II. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

III. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110

или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

IV. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

V. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

VI. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

29. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

(I) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

5 (IV) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

10 (VI) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

15 (VIII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

20 (IX) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

25 30. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

30 II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

5 IV. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

V. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

10 VI. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

VII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

VIII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

20 IX. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

31. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антителом против IL-36R является спесолимаб.

25 32. Способ лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных (i.v.) доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

30 33. Способ лечения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

34. Способ уменьшения или ослабления признаков и симптомов фазы резкого обострения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

35. Способ уменьшения тяжести и длительности симптомов ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 36. Способ лечения поражение кожи, связанного с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10 37. Способ профилактики рецидива обострений ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

15 38. Способ уменьшения боли по меньшей мере на 10 % у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

20 39. Способ улучшения качества жизни по меньшей мере на 10 % у пациента с симптомами ГПП от умеренных до тяжелых, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз 900 мг спесолимаба; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

40. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA).

25 41. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул.

30 42. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул перед введением первой внутривенной дозы.

43. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул после введения первой внутривенной дозы.

44. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул до и после введения первой внутривенной дозы.

5 45. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем вторую дозу вводят после 1-й недели, но не позднее, чем через 2 недели со времени первой дозы.

10 46. Способ лечения а ГПП пациент с баллом  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба; (б) оценку образования пустул по подшкале GPPGA у пациента, и если балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой  
15 дозы.

47. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA), причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба; (б) оценку общего балла по шкале GPPGA у пациента, и если  
20 общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

48. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки  
25 образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба; (б) оценку балльных показателей по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени  
30 первой дозы, то введение пациенту второй (i.v.) дозы 900 мг спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

49. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем необязательную третью внутривенную дозу 900 мг спесолимаба вводят через 2 - 12 недель после второй внутривенной дозы.

50. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем введение двух доз позволяет достичь одного или нескольких из следующих результатов:

(а) 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) за одну неделю после введения второй внутривенной дозы; и/или

(б) общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA за одну неделю после введения второй внутривенной дозы.

51. Способ по пункту 50, причем результаты сохраняются по меньшей мере до 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

52. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем способ также включает введение пациенту профилактически эффективного количества спесолимаба одной или несколькими подкожными дозами после последней введенной внутривенной дозы.

53. Способ по пункту 52, причем каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг спесолимаба.

54. Способ по пункту 53, причем пациенту вводят 1, 2, 3 или более подкожных доз, причем первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

55. Способ по пункту 54, причем первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

56. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент остается в клинической ремиссии, которую измеряют по общему баллу 0 или 1 по шкале GPPGA в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48, 60 или 72 недель после последней внутривенной или подкожной дозы.

57. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем у пациента отмечается улучшение по шкале симптомов псориаза (ШСП) в пределах 1, 4 или 12 недель после получения дозы (доз) спесолимаба; причем улучшение составляет по меньшей мере 10 % при сравнении показателя по шкале ШСП после введения антитела против IL-36R или спесолимаба с показателем по шкале ШСП на исходном уровне у пациента до введения.

58. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем у пациента отмечается улучшение по шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление) в пределах 1, 4 или 12 недель после получения дозы (доз) спесолимаба; причем улучшение составляет по меньшей мере 10 % при сравнении показателя по шкале FACIT-утомление после введения антитела против IL-36R или спесолимаба с показателем по шкале FACIT-утомление на исходном уровне у пациента до введения.

59. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем у пациента отмечается улучшение показателей дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), по шкале симптомов псориаза (ШСП), визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление) в пределах 1, 4 или 12 недель после получения дозы (доз) спесолимаба; причем улучшение составляет по меньшей мере 10 % при сравнении показателей DQLI, ШСП, VAS или FACIT-утомление после введения антитела против IL-36R или спесолимаба введение через 1, 4 или 12 недель с показателями DQLI, ШСП, VAS или FACIT-утомление на исходном уровне у пациента до введения.

60. Способ улучшения показателей по шкале симптомов псориаза (ШСП), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление) у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту одной 900 мг внутривенной (i.v.) дозы спесолимаба и, необязательно, второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба; причем вторую необязательную дозу спесолимаба вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы, если симптомы ГПП (например, общий балл GPPGA  $\geq 2$  и/или балл по подшкале образование пустул GPPGA  $\geq 2$ ) у пациента сохраняются.

61. Способ улучшения показателя по шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление) у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту одной 900 мг внутривенной (i.v.) дозы спесолимаба и, необязательно, второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба; причем вторую необязательную дозу спесолимаба вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы, если симптомы ГПП

(например, общий балл GPPGA  $\geq 2$  и/или балл по подшкале образование пустул GPPGA  $\geq 2$ ) у пациента сохраняются.

62. Способ улучшения показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает  
5 введение пациенту одной 900 мг внутривенной (i.v.) дозы спесолимаба и, необязательно, второй внутривенной дозы 900 мг спесолимаба; причем вторую необязательную дозу спесолимаба вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы, если симптомы ГПП (например, общий балл GPPGA  $\geq 2$  и/или балл по подшкале образование пустул GPPGA  $\geq 2$ ) у пациента сохраняются.

10 63. Способ по одному из пунктов с 59 по 61, причем улучшение составляет по меньшей мере 10 % при сравнении показателя после введения спесолимаба через 1, 4 или 12 недель с показателем на исходном уровне у пациента до введения.

15 64. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем введение спесолимаба в результате обеспечивает снижение максимальных титров АКЛ после 2, 4, 6, 8, 10 и/или 12 недель лечения.

[000166] Кроме того, фармацевтическая композиция обеспечивается как фармацевтический комплект, включающий (а) контейнер, содержащий связывающий агент IL-36R (например, антитело против IL-36R) в  
20 лиофилизированной форме и (б) второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый разбавитель (например, стерильную воду) для инъекций. Фармацевтически приемлемый разбавитель применяют для восстановления влагосодержания или разведения лиофилизированного антитела против IL-36R или агента. Необязательно к такому(им) контейнеру(ам)  
25 прилагается аннотация в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, в которой отображается разрешение этого органа на производство, применение или продажу для введения человеку.

[000167] Введение в рамках такой комбинированной терапии имеет  
30 аддитивное или синергетическое влияние на параметры заболевания (например, тяжесть симптомов, количество симптомов или частота рецидивов).

[000168] В отношении терапевтических режимов комбинаторного введения в конкретном варианте введения антитело против IL-36R или связывающий агент IL-36R вводят одновременно с терапевтическим агентом. В

другом конкретном варианте осуществления терапевтический агент вводят до или после введения антитела против IL-36R или связывающего агента IL-36R, по меньшей мере от одного часа и до нескольких месяцев, например, по меньшей мере за/через час, пять часов, 12 часов, день, неделю, месяц или три месяца до или после введения антитела против IL-36R или связывающего агента IL-36R.

[000169] Изобретение далее описано на представленных ниже примерах, которые не ограничивают объем изобретения.

### **Примеры**

#### **Пример 1: Испытание спесолимаба при генерализованном пустулезном псориазе**

##### **РЕФЕРАТ**

[000170] Предпосылки: генерализованный пустулезный псориаз является редким, представляющим угрозу для жизни воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся обширным высыпанием стерильных пустул. В его патогенезе задействован разрегулированный сигнал интерлейкина-36. Авторы сравнили спесолимаб, гуманизированное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-36, с плацебо в исследовании 2-й фазы у пациентов с обострениями генерализованного пустулезного псориаза.

[000171] Способы: пациентов с обострением генерализованного пустулезного псориаза рандомизированно распределяли в соотношении 2:1 по группам, получавшим одноразовую внутривенную дозу 900 мг спесолимаба или плацебо. Первичной конечной точкой был показатель 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) (в диапазоне от 0 до 4, причем 0 указывает на отсутствие пустул, а 4 указывает на тяжелую пустулизацию) на 1-й неделе. Главной вторичной конечной точкой был общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA (чистая или почти чистая кожа) на 1-й неделе (в диапазоне от 0 до 4, причем больший балл указывает на большую тяжесть заболевания).

[000172] Результаты: общее количество отбираемых пациентов составляло 85, и отобрано было 53: 35 были зачислены в группу, получавшую спесолимаб, и 18 получали плацебо. Баллы по подшкале GPPGA, касающейся образования пустул на исходном уровне, составляли 3 у 46 % и 39 % и 4 у 37 % и 33 % в группах, принимавших спесолимаб и плацебо, соответственно. В конце 1-й недели нулевой показатель по подшкале образования пустул достигался у 19/35

(54 %) пациентов, получавших спесолимаб, по сравнению с 1/18 (6 %), получавшими плацебо (разница 49 процентов; 95 % доверительный интервал [ДИ] от 21,5 до 67,2];  $P < 0,001$ ). В конце 1-й недели общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA достигался у 15/35 (43 %) пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и 2/18 (11 %) пациентов в группе, получавшей плацебо (разница 32 процента; 95 % ДИ от 2,2 до 52,7];  $P = 0,024$ ). Реакции на препарат, проявляемые через эозинофилию и системные симптомы, отмечались у двух получавших спесолимаб пациентов. Инфекции случались у 17 % получавших спесолимаб пациентов на 1-й неделе. Антитела к лекарствам обнаруживали у 23/50 (46 %) пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу спесолимаба.

[000173] Заключение: в 1-недельном исследовании 2-й фазы у пациентов с обострением генерализованного пустулезного псориаза ингибитор рецептора IL-36 спесолимаб продемонстрировал более высокие показатели устранения поражений по сравнению с плацебо, но был связан с большим количеством инфекций и системных реакций на препарат. Требуются более длительные и масштабные исследования для определения эффекта и рисков спесолимаба при пустулезном псориазе (финансирование Boehringer Ingelheim; ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03782792).

## ВВЕДЕНИЕ

[000174] Генерализованный пустулезный псориаз (ГПП) является редким, потенциально представляющим угрозу для жизни аутоиммунным заболеванием кожи, характеризующимся обширным высыпанием стерильных видимых пустул, возникающим при наличии или отсутствии системных симптомов боли, лихорадки, общим недомоганием, утомлением и внекожными проявлениями, такими как артрит и нейтрофильный холангит. Клиническое течение ГПП может быть рецидивирующим, с повторными обострениями, или персистирующим, с периодическими обострениями. Показатели смертности составляли от 2 % до 16 % и были вызваны септическим шоком и сердечно-дыхательной недостаточностью. Частота обострений различается у разных пациентов, и обострения бывают спонтанными или вызываемыми инфекциями верхних дыхательных путей, стрессом, медикаментозным лечением, синдромом отмены медикаментов и беременностью. Заболевание имеет прямое влияние на качество жизни.

[000175] В Соединенных Штатах Америки или Европе не существует утвержденных способов лечения этого заболевания, и лечебные мероприятия включают введение циклоспорина, ретиноидов, метотрексата и биопрепаратов. Биологические агенты, ингибирующие фактор некроза опухолей альфа (адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол), рецептор интерлейкина (IL)-17/IL-17 (секукинумаб, бродалумаб, иксекизумаб) и IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб) утверждены в Японии, Тайване и Таиланде на основании небольших испытаний и исследований этих медикаментов при бляшковидном псориазе и небольших нерандомизированных исследований при ГПП.

10 [000176] Роль пути IL-36 при ГПП подтверждается обнаружением приводящих к потере функции мутаций в гене антагониста рецептора IL-36 (IL36RN) и ассоциированных генах (CARD14, AP1S3, SERPINA3, MPO) и сверхэкспрессии цитокинов IL-36 в повреждениях кожи при ГПП. Клинические улучшения при введении спесолимаба, гуманизированного моноклонального антитела против рецептора IL-36, наблюдали в открытом исследовании 1-й фазы у семи пациентов с обострением ГПП.

[000177] Авторами было проведено рандомизированное исследование 2-й фазы для изучения эффективности и безопасности спесолимаба по сравнению с плацебо у пациентов с обострением ГПП. Поскольку острые и тяжелые обострения этого заболевания несут угрозу для жизни, единичная доза медикамента с плацебо-контролируемым периодом в 1 неделю была выбрана для плана исследования, и пациентам из обеих групп давали возможность получения открытого лечения спесолимабом на 8-й день. На 12-й неделе, в конце исследования, пациентам было предложено принять участие в отдельном открытом расширенном исследовании спесолимаба (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03886246).

## СПОСОБЫ

### План исследования

30 [000178] Это многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы было проведено с 20 февраля 2019 г. по 5 января 2021 г. и охватывало пациентов из 37 центров в 12 странах. Пациентов с обострением ГПП рандомизированно распределяли в соотношении 2:1 по группам, получавшим одноразовую внутривенную дозу 900 мг спесолимаба или плацебо (Фигура 1). Рандомизацию выполняли с применением

системы интерактивного ответа с коэффициентом стратификации японцев в сравнении с неапонцами. Для пациентов и исследователей распределение в экспериментальную группу было скрытым при введении в 1-й день в течение всего исследования, пока база данных не была закрыта для анализов. На 8-й день

5 пациенты из обеих групп получали право на открытый прием одноразовой внутривенной дозы 900 мг спесолимаба (что привело к переходу некоторых пациентов из группы плацебо в группу спесолимаба), если у них наблюдались персистирующие симптомы на основе предварительно определенного порога, состоявшего из общего показателя общей оценки ГПП врачом (GPPGA)  $\geq 2$  в

10 конце 1-й недели (в диапазоне от 0 [чистая кожа] до 4 [тяжелое заболевание]) и клинической оценки тяжести ГПП на основе модифицированной общей оценки врачом и по подшкале образования пустул GPPGA  $\geq 2$  на 1-й неделе (в диапазоне от 0 [без видимых пустул] до 4 [тяжелая пустулизация]). Общий показатель GPPGA является средним баллом показателей по подшкалам

15 [образование пустул, эритема и шелушение]; (см. Дополнительную информацию ниже). После 1-й недели применяют резервную терапию с введением одноразовой внутривенной дозы 900 мг спесолимаба в случае повторного возникновения обострения (определяемого как увеличение на  $\geq 2$  балла как общего показателя GPPGA, так и показателя по подшкале образования пустул

20 после первого достижения общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA). Пациенты, достигшие клинического улучшения и завершившие исследование без симптомов обострения, удовлетворяли требованиям для участия в 5-летнем открытом расширенном исследовании (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03886246). Дополнительное лечение с применением стандарта лечения

25 согласно выбору лечащего врача, было допустимым для пациентов, испытывавших ухудшение болезни, которое требовало немедленного лечения в течение 1-й недели, и для пациентов с ухудшением болезни, которые не отвечали требованиям для резервной терапии с открытым лечением спесолимабом после 1-й недели. Применение дополнительного лечения на

30 первой неделе было существенным для безопасности пациента, поскольку обострения ГПП несут потенциальную угрозу для жизни. Любого пациента, получавшего дополнительное лечение, рассматривали как не достигшего ответа (неотвечающего) в анализе для первичной и ключевой вторичной оценки на 1-й

неделе. Детали плана исследования содержатся в описанном ниже протоколе и на Фигуре 2.

[000179] Пациенты в возрасте 18 – 75 лет отвечали требованиям для включения, если они имели историю ГПП, соответствующую критериям диагноза в соответствии с критерием Европейской сети экспертов по редким и тяжелым формам псориаза (ERASPEN). Анализы кодирующих последовательностей для трех главных связанных с ГПП генов (IL36RN, CARD14, AP1S3) выполняли на экстрактах ДНК из образцов крови и пациентов включали без учета мутационного статуса IL36RN. Пациенты должны были иметь обострение ГПП с интенсивностью от умеренного до тяжелого (определяемое как общий балл GPPGA  $\geq 3$ , новые или ухудшающиеся пустулы, показатель по подшкале образования пустул GPPGA  $\geq 2$  и  $\geq 5$  % площади поверхности тела с эритемой и наличием пустул). Ключевыми критериями исключения были пациенты с бляшковидным псориазом без пустул или с пустулами, ограничивающимися псориазическими бляшками, вызванным медикаментом острым генерализованным экзантематозным пустулезом, непосредственно угрожающим жизни обострением ГПП, требующим интенсивной терапии, и необходимость в текущем лечении метотрексатом, циклоспорином или ретиноидами, или любое ограниченное медикаментозное лечение.

#### Конечные точки

[000180] Первичной конечной точкой было достижение 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA (чистая кожа) в конце 1-й недели. Ключевой вторичной конечной точкой был показатель GPPGA 0 или 1 (чистая или почти чистая кожа) в конце 1-й недели. Вторичные конечные точки наблюдались, главным образом, на 4-й неделе, когда некоторые пациенты уже могли получать открытое лечение спесолимабом на 8-й день. Вторичные конечные точки на 4-й неделе включали: 75 % или большее улучшение индекса площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI 75; GPPASI представляет собой адаптацию показателя PASI, которая заключается в том, что уплотнение заменено на компонент пустулизации; диапазон баллов от 0 [самый легкий] до 72 [самый тяжелый], изменение относительно исходного уровня по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, диапазон от 0 [отсутствие боли] до 100 [сильная боль]), изменение

относительно исходного уровня по шкале симптомов псориаза (ШСП; сообщаемая пациентом боль при псориазе, покраснение, зуд и жжение; диапазон от 0 до 16, причем более высокий балл означает более тяжелые симптомы), и изменение относительно исходного уровня в функциональной оценке терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление; сообщаемое пациентом влияние утомления на повседневную активность; диапазон от 0 до 52, причем более низкий балл означает большее влияние). Было две дополнительные вторичные конечные точки, которые оценивали на 1-й и/или 4-й неделе, как указано ниже и в протоколе и плане статистического анализа.

10 [000181] Детали результатов исследования, а также список поисковых конечных точек перечислены ниже в Дополнительной таблице S3.

[000182] Связанные с безопасностью события на 1-й неделе (в течение первых 8 дней исследования) и до 12-й недели включали возникшие во время лечения и серьезные нежелательные явления. Нежелательные явления оценивались проводящими испытание исследователями, от которых принадлежность к экспериментальным группам была скрыта до времени после закрытия базы данных для окончательного анализа исследования. В процессе исследования имевшие место нежелательные явления собирали, документировали в электронных карточках участников, и исследователь сообщал их спонсору. Исследователи оценивали интенсивность нежелательных явлений и классифицировали их в соответствии с программой RCTC Version 2.0, разработанной организацией по оценке исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях (OMERACT).

#### Статистический анализ

25 [000183] Размер выборки охватывал 51 пациента, которых оценивали для обеспечения мощности  $\geq 90$  % для обнаружения любых различий между спесолимабом и плацебо с предполагаемой частотой ответа 0,6 и 0,1, соответственно, как для первичных, так и для ключевых вторичных конечных точек, и ошибкой первого рода  $< 0,025$  (односторонний критерий), которую рассматривают как ошибку первого рода  $< 0,05$  при двустороннем критерии. Первичную конечную точку и ключевую вторичную конечную точку анализировали с использованием выборки рандомизированных пациентов с проведением точного теста Suissa–Shuster (Z-pooled). Это односторонний критерий; двустороннее P-значение сообщали как удвоенное одностороннее P-

значение. 30 доверительных интервалов (ДИ 95 %) по разнице рисков вычисляли с применением способа Chan and Zhang для первичных и всех бинарных вторичных конечных точек. Тест с фиксированной последовательностью применяли для контроля групповой ошибки первого рода. Первичные и 5 ключевые вторичные конечные точки (оцениваемые на 8-й день [после 1-й недели]) испытывали иерархическим способом на двустороннем уровне  $P < 0,05$ . Если первичная конечная точка не достигала значительной разницы между 10 испытываемыми группами, ключевой вторичный исход не испытывали. Протокол и план статистического анализа, которые требуются для иерархического тестирования 4 последующих вторичных конечных точек (GPPASI 75 и изменение относительно исходного уровня в следующих 15 показателях: ВАШ боли; ШСП; и FACIT-устомление), все на 4-й неделе; однако рандомизация исследуемых групп после 1-й недели была уже нерелевантна, поскольку 15 из 18 пациентов, определенных в группу плацебо, открыто 15 получали спесолимаб на 8-й день и считались не отвечающими или демонстрирующими наихудший из возможных исходов. Таким образом, сравнения по рандомизированному лечению, как планировалось изначально, были неинформативными, и изменения на 1-й и 4-й неделе для этих конечных 20 точек описательно указывали по следующим группам: все пациенты, рандомизированно получавшие спесолимаб (пациенты, получавшие одну или две дозы), пациенты, рандомизированно получавшие только одну дозу спесолимаба (пациенты, получавшие спесолимаб только в 1-й день), пациенты, рандомизированно зачисленные в группу спесолимаба, которые открыто 25 получали спесолимаб на 8-й день (пациенты, отвечающие требованиям для получения второй дозы на 8-й день), и пациенты, рандомизированно зачисленные в группу плацебо, которые открыто получали спесолимаб на 8-й 30 день (пациенты, которые получали одну дозу спесолимаба на 8-й день). Для бинарных исходов пациенты с недостающими данными рассматривались как не достигшие соответствующей конечной точки. Для непрерывных исходов последнее документированное значение использовали для подстановки.

[000184] Апостериорные анализы чувствительности первичных и ключевых вторичных конечных точек с использованием линейной регрессии с поправкой на несбалансированные ковариаты на исходном уровне, включая пол,

расу и GPPASI, были выполнены, однако из этих данных невозможно извлечь выводы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Пациенты

5 [000185] Общее количество отбираемых пациентов составляло 85, и отобрано было 53: 35 были зачислены в группу, получавшую спесолимаб, и 18 получали плацебо (Фигура 1; Таблица 1). Демографические показатели и характеристики заболевания в группах на исходном уровне были различными по 10 проценту участниц женского пола (60,0 % и 83,3 %, в группах спесолимаба и плацебо, соответственно) пропорции азиатских участников (45,7 % и 72,2 %, соответственно). Средний общий показатель GPPASI на исходном уровне составлял 27,4 в группе спесолимаба и 20,9 в группе плацебо (Таблица 1). На момент рандомизации 18,9 % пациентов имели общий показатель GPPGA 4 балла (тяжелый), и большинство пациентов имели показатель по подшкале 15 образования пустул GPPGA 3 или 4 балла (высокая и очень высокая плотность пустул) и ухудшенное качество жизни и тяжелую клиническую картину, на что указывали дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), ВАШ боли, FACIT-утомление и ШСП (Дополнительная таблица S3). У семи пациентов – 20 пятерых в группе спесолимаба и двоих в группе плацебо – наблюдались мутации IL36RN (Таблица 1). Большинство пациентов не имели мутаций CARD14 (отсутствовали у 38 пациентов) или AP1S3 (отсутствовали у 42 пациентов) (Дополнительная таблица S4).

**Таблица 1. Демографические показатели и характеристики на исходном уровне для текущего обострения**

Характеристика	Спесолимаб (N = 35)	Плацебо (N = 18)
Средний возраст (SD) – лет	43,2 (12,1)	42,6 (8,4)
Средняя масса тела (SD) – кг	73,7 (24,0)	68,8 (26,6)
Кол-во женщин (%)	21 (60,0)	15 (83,3)
Монголоидная раса* (%)	16 (45,7)	13 (72,2)
Европеоидная раса* (%)	19 (54,3)	
<b>Общий балл GPPGA<sup>†</sup></b>		
3 – кол-во (%)	28 (80,0)	15 (83,3)
4 – кол-во (%)	7 (20,0)	3 (16,7)
<b>Подшкала образования пустул GPPGA<sup>‡</sup></b>		
2 – кол-во (%)	6 (17,1)	5 (27,8)
3 – кол-во (%)	16 (45,7)	7 (38,9)
4 – кол-во (%)	13 (37,1)	6 (33,3)
Средний общий балл GPPASI (МКД) <sup>§</sup>	27,4 (15,5 - 36,8)	20,9 (12,0 - 32,0)
Мутация IL36RN <sup>†</sup>		

Да – кол-во (%)	5(14,3)	2 (11,1)
Нет – кол-во (%)	24 (68,6)	12 (66,7)

\* Принадлежность к расе сообщалась пациентом.

† Общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) в диапазоне от 0 (чистая кожа) до 4 (тяжелое заболевание).

‡ Баллы по подшкале образования пустул GPPGA от 0 (без видимых пустул) до 4 (пустулы очень высокой плотности со скоплениями пустул).

§ Индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) в диапазоне от 0 (наименее тяжелый) до 72 (наиболее тяжелый).

¶ Пять пациентов имели гомозиготные мутации (четыре p.Leu27Pro; одна p.Ser113Leu), и два пациента имели гетерозиготные мутации (p.Ser113Leu; p.Ser113Leu/p.Val44Met). К дате закрытия базы данных (18 января 2021 г.) секвенирование ДНК (нацеленное ресеквенирование Illumina Miseq, Illumina Inc., San Diego, Калифорния, США) еще не было завершено у трех пациентов, и были недостающие образцы от семи пациентов.

МКД – межквартильный диапазон; SD – стандартное отклонение.

[000186] Всего 52 из 53 включенных пациентов завершили первую неделю исследования. Данных одного пациента в группе спесолимаба не доставало для первичных и ключевых вторичных конечных точек, и их учитывали как отсутствие ответа. На 8-й день 12 пациентов (34,3 %) в группе, получавшей спесолимаб, и 15 пациентов (83,3 %) в группе, получавшей плацебо, получали открытую дозу спесолимаба. После 8-го дня 32 пациента (91,4 %), изначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, и 17 пациентов (94,4 %), изначально рандомизированно зачисленных в группу плацебо, прошли 12-недельный период последующего наблюдения, в течение которого четверо и двое пациентов, соответственно, требовали резервной терапии с применением спесолимаба. После завершения 12 недель лечения 39 пациентов были включены в открытое расширенное исследование (Фигура 1).

Эффективность

Первичные и ключевые вторичные конечные точки эффективности

[000187] В конце 1-й недели 19 пациентов (54,3 %) рандомизированно зачисленные в группу спесолимаба, по сравнению с одним пациентом (5,6 %) рандомизированно зачисленным в группу плацебо, достигали 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA (без видимых пустул); (разница 48,7

процента; 95 % доверительный интервал [ДИ] от 21,5 до 67,2;  $P < 0,001$ ; Таблица 2, Фигура 3А). Общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA (чистая или почти чистая кожа) на 1-й неделе достигался у 15 пациентов (42,9 %), рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, по сравнению с двумя пациентами (11,1 %), рандомизированно зачисленными в группу плацебо (разница 31,7 процента; 95 % ДИ от 2,2 до 52,7;  $P = 0,024$ ; Таблица 2, Фигура 3В). Показатели по подшкале образования пустул GPPGA и общие балльные показатели GPPGA в зависимости от времени с учетом только рандомизированного лечения в 1-й день показаны на Фигурах 4 и 5.

10 **Таблица 2.** Первичные и ключевые вторичные конечные точки эффективности

	Спесолимаб (N = 35)	Плацебо (N = 18)
<b>Первичная конечная точка</b>		
0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA на 1-й неделе		
Отвечающие – кол-во (%)	19 (54,3)	1 (5,6)
Разница с плацебо (95 % ДИ)	48,7 процентов (21,5 - 67,2)	
Р-значение*	< 0,001	
<b>Ключевая вторичная конечная точка</b>		
Общий балл GPPGA 0 или 1 на 1-й неделе		
Отвечающие – кол-во (%)	15 (42,9)	2 (11,1)
Разница с плацебо (95 % ДИ)	31,7 процентов (2,2 - 52,7)	
Р-значение*	0,024	

Р-значение\* 0,024

\* Тест Suissa-Shuster Z-pooled, двустороннее Р-значение.

15 ДИ – доверительный интервал; GPPGA – общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом.

20 [000188] Апостериорные анализы чувствительности первичных и ключевых вторичных конечных точек для корректировки наблюдаемого исходного дисбаланса пола, расы и GPPASI согласовались с первичным анализом (Дополнительные таблицы S5 и S6).

Конечные точки поисковых показателей эффективности после 8-го дня по рандомизированному лечению в 1-й день и открытому лечению спесолимабом на 8-й день

[000189] После 1-й недели 15/18 пациентов, зачисленных в группу плацебо, получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, и, таким образом, плановое иерархическое тестирование сравнительных вторичных конечных точек на 4-й неделе было неинформативным. При этом о вторичных конечных точках сообщали описательно по четырем группам, которые отражали протоколы лечения после 8-го дня: всех пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб (пациентов, получавших одну [только 1-й день] или две дозы [1-й день плюс 8-й день]; N=35), пациентов, рандомизированно получавших только одну дозу спесолимаба (1-й день; N=23), пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые открыто получали спесолимаб на 8-й день (1-й день плюс 8-й день; N=12), и пациентов, рандомизированно зачисленных в группу плацебо, которые открыто получали спесолимаб на 8-й день (N=15). Описательные анализы для 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA и общей суммы баллов GPPGA 0 или 1 для этих подгрупп в зависимости от времени представлены в Дополнительной информации (ниже) и на Фигурах 6 и 7, и вторичные конечные точки, включающие GPPASI 75 и изменение относительно исходного уровня в: ВАШ боли, ШСП и FACIT-утомление на 4-й неделе, представлены в Дополнительной информации ниже.

[000190] Кроме того, для группы пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали одну (1-й день) или две дозы (1-й день плюс 8-й день; N=35) спесолимаба, описательные результаты для GPPASI, GPPASI 75, ВАШ боли, ДИКЖ, числа нейтрофилов и уровня С-реактивного белка за 12 недель представлены на Фигуре 8. Изменения относительно исходного уровня в показателях GPPGA (включая подшкалы GPPGA образования пустул, эритемы и шелушения / образования струпьев и общую сумму баллов GPPGA) у трех пациентов после получения первой и второй доз спесолимаба в 1-й и 8-й дни, соответственно, показаны на Фигуре 9.

#### Безопасность

[000191] В течение первой недели рандомизированного лечения нежелательные явления отмечали у 65,7 % пациентов, зачисленных в группу спесолимаба, и 55,6 % в группе плацебо. Повышенная температура случалась у 5,7 % и 22,2 % пациентов, получавших спесолимаб и плацебо, соответственно; все явления повышенной температуры случались в контексте лежащего в основе

ГПП обострения, однако нельзя исключать и медикамент, вызвавший повышенную температуру (Таблица 3). Инфекции отмечались у 17,1 % и 5,6 % пациентов в группах спесолимаба и плацебо, соответственно, в течение первой недели (Дополнительная таблица S8); На 1-й неделе в группе, получавшей спесолимаб, было два случая инфекций мочевыводящих путей, для всех остальных инфекций было по одному случаю каждой (см. сноску к 5  
Дополнительной таблице S8). Серьезные нежелательные явления отмечались у 5,7 % пациентов, принимавших спесолимаб, и ни одного у пациентов, принимавших плацебо.

10 **Таблица 3. Краткое описание нежелательных явлений\***

Кол-во (%) [частота/100 пациенто-лет]	1-я неделя		12-я неделя <sup>†</sup>
	Спесолимаб (N = 35)	Плацебо (N = 18)	Спесолимаб (N = 51)
Любое нежелательное явление	23 (65,7) [5874,7]	10 (55,6) [4623,4]	42 (82,4) [981,5]
Тяжелое нежелательное явление (степень RCTC 3 или 4)	2 (5,7) [309,5]	1 (5,6) [304,4]	5 (9,8) [40,9]
Определенное исследователем связанное с приемом лекарства нежелательное явление	10 (28,6) [1747,6]	5 (27,8) [1773,1]	28 (54,9) [353,5]
Серьезное нежелательное явление	2 (5,7) [309,5]	0 (0) [0]	6 (11,8) [49,7]
Смерть	0	0	0
Нежелательное явление, приведшее в прекращению лечения	0	0	0
Распространенное нежелательное явление <sup>‡</sup>			
Повышенная температура	2 (5,7) [313,5]	4 (22,2) [1404,8]	5 (9,8) [41,3]
Головокружение	0	2 (11,1) [619,1]	0
Серьезные нежелательные явления			
Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами	1 (2,9) [154,1]	0	2 (3,9) [15,9]
Инфекция мочевыводящих путей	1 (2,9) [154,1]	0	1 (2,0) [7,8]
Медикаментозное поражение печени <sup>§</sup>	1 (2,9) [154,1]	0	1 (2,0) [7,8]
Артрит	1 (2,9) [152,2]	0	1 (2,0) [7,8]
Ухудшение хронического бляшковидного псориаза <sup>¶</sup>	0	0	1 (2,0) [7,8]
Грипп	0	0	1 (2,0) [7,7]
Плоскоклеточная карцинома кожи	0	0	1 (2,0) [7,7]

\* Все нежелательные явления, случившиеся от начала лечения до конца периода остаточного воздействия (16 недель после последней дозы исследования), рассматривали как "возникшие во время лечения". Нежелательные явления кодифицировали с использованием Медицинского словаря регулирующей деятельности в фармакологии, версия 23.1. Степень тяжести нежелательных явлений определяли в соответствии с набором для анализа безопасности по общим критериям токсичности в ревматологии (RCTC), версия 2.0. Пустулезный псориаз как нежелательное явление из этого анализа безопасности исключали.

† Набор данных на 12-й неделе включает пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали до трех доз спесолимаба, и пациентов, изначально рандомизированно зачисленных в группу плацебо, которые открыто получали спесолимаб на 8-й день или после него. Включены все нежелательные явления от первого применения спесолимаба до периода остаточного воздействия последней дозы спесолимаба.

‡ Распространенные нежелательные явления отмечаются у  $\geq 10$  % пациентов в любой экспериментальной группе.

§ Медикаментозное поражение печени было отражено в повышении трансаминаз, ми его рассматривали как системный симптом лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами.

¶ Ухудшение зафиксированных явлений хронического бляшковидного псориаза, которые отражали непустулезный псориаз; эти события не были зафиксированы в исходах по показателям эффективности.

[000192] На 12-й неделе у 82,4 % пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу спесолимаба (включая первоначально рандомизированно зачисленных в группу плацебо, которые открыто получали спесолимаб на 8-й день), отмечали нежелательное явление, а у 11,8 % отмечали серьезное нежелательное явление; в группе, получавшей спесолимаб, пропорция пациентов с нежелательными явлениями оставалась неизменной или возрастала, тогда как скорректированные по времени показатели частоты заболевания с 1-й недели по 12-ю неделю снизились (Таблица 3). Инфекции отмечали у 47,1 % пациентов; было по три случая инфекции мочевыводящих путей и гриппа; также было по два случая: фолликулита, наружного отита, инфекции верхних дыхательных путей, пустул; для всех остальных инфекций было отмечено по одному случаю (см. сноску к Дополнительной таблице S8). Симптомы, наблюдаемые у двоих пациентов,

получавших спесолимаб, отмечали как реакции на препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) с показателями RegiSCAR 1 и 3,33. Дополнительные детали об этих двух отчетах о клинических случаях содержатся ниже в Дополнительной информации. Антитела к лекарствам (АКЛ) обнаруживали со средним временем 2,3 недели после введения спесолимаба. АКЛ обнаруживали у 23/50 (46 %) пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу спесолимаба. Большинство (87 %) АКЛ-положительных пациентов (40 % из всех подвергнутых лечению) также были НАТ-положительными, и статус НАТ, очевидно, был связан со значением титра. Зависимости от дозы не наблюдалось; однако неожиданно оказалось, что максимальные титры АКЛ были ниже у пациентов с ГПП (n=4!), которые получали две дозы до 8-го дня, по сравнению с получавшими только 1 дозу.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

[000193] Это рандомизированное исследование однократной внутривенной дозы гуманизованного моноклонального антитела против рецептора IL-36, спесолимаба, у пациентов с обострением ГПП продемонстрировало, что через 1 неделю устранение поражений было лучше по сравнению с плацебо. В целом инфекции были более частыми при приеме спесолимаба, хотя явная картина, касающаяся патогена и пораженных органов, отсутствовала, и два пациента, получавших лечение спесолимабом, обнаруживали реакцию на препарат с эозинофилией и системными симптомами с показателями RegiSCAR 1 и 3.

[000194] В конце рандомизированного 1-недельного периода треть пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и большинство пациентов в группе, получавшей плацебо, получали открытое лечение спесолимабом с наблюдением в течение 12 недель. Поскольку 15 из 18 пациентов, рандомизированно зачисленных в группу плацебо, получали открытое лечение спесолимабом, истинный эффект спесолимаба по сравнению с плацебо не мог быть отражен после 1-й недели этого исследования. Это подчеркивает одну из характерных проблем проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с этим заболеванием; эпизодический характер и тяжесть обострений ГПП (несущих потенциальную угрозу для жизни) представляют несколько проблем в планировании этого исследования, включая ограничение длительности периода, в течение которого было бы этичным рассчитывать на прохождение пациентами лечения с

применением плацебо в этом исследовании; кроме того, клиническое течение неоднородно и порой характеризуется как рецидивирующее заболевание с повторяющимися обострениями или персистирующее заболевание с периодическими обострениями, что затрудняет выбор надлежащего расчета времени для конечных точек исследования.

[000195] Как отмечено выше, это исследование имеет ограничения, включая малое количество привлеченных пациентов (что является типичным для редких заболеваний); однако размер эффекта для первичных и ключевых вторичных конечных точек на 1-й неделе был большим и значительным. Рандомизированный период был ограничен 1 неделей, и право пациентов после 1-й недели на получение открытого лечения спесолимабом, если предварительно определенный порог тяжести все еще соблюдался, означало, что большинство пациентов в группе плацебо получали спесолимаб, и, таким образом, сравнительные анализы после 1-й недели были неинформативными; поэтому отчет об иерархических тестах вторичных конечных точек, определенных на 4-й неделе, в данном случае отсутствовал. На исходном уровне существовал определенный случайно возникающий дисбаланс между экспериментальными группами (пол, возраст и GPPASI); однако апостериорные анализы чувствительности первичных и ключевых вторичных конечных точек с поправкой на дисбаланс согласовались с первичным анализом.

[000196] Несмотря на эти проблемы, быстрый контроль над эпизодами обострения в этом исследовании с однократной инфузией спесолимаба, основывается на результатах предыдущего открытого исследования спесолимаба и подтверждает гипотезу о том, что IL-36 является центральным движущим фактором патогенеза ГПП. Улучшения в зависимости от времени в показателях, включающих СРБ, число нейтрофилов, боль, ШСП, FACIT-утомление, ДИКЖ, указывают на то, что спесолимаб действует системно вне кожи, и на то, что спесолимаб обладает потенциалом улучшения качества жизни у пациентов, испытывающих обострение ГПП. Хроническое введение спесолимаба оценивают на подкожном введении композиции в продолжающемся 5-летнем открытом расширенном исследовании (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03886246) и исследовании профилактики обострений Effisayil 2 (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT04399837).

[000197] Таким образом, в результате этого исследования 2-й фазы обострения ГПП, которые лечили внутривенным введением спесолимаба, показатели устранения пустулезных поражений по сравнению с применением плацебо повысились, но были связаны с инфекциями и системными реакциями.

5 Требуется более длительные и масштабные исследования для определения эффекта и безопасности спесолимаба при ГПП.

#### **Дополнительная информация**

#### **Общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA)**

10 [000198] GPPGA основывается на клинической оценке картины кожи пациента. Она представляет собой модифицированную общую оценку заболевания врачом (PGA) – оценку врачом псориатических поражений, которая была адаптирована к оценке пациентов с генерализованным пустулезным псориазом (ГПП). Исследователь (или квалифицированный персонал центра)

15 оценивает псориатические поражения по баллам на предмет эритемы, пустул и шелушения от 0 до 4 (см. таблицу ниже). Каждый компонент классифицируют отдельно, вычисляют среднее значение и окончательный показатель GPPGA определяют на основе этого комплексного показателя (комплексный средний балл = (эритема + пустулы + шелушение)/3; средний общий балл GPPGA 0 = 0

20 для всех трех компонентов, 1 балл означает от 0 до < 1,5, 2 балла означают от 1,5 до < 2,5, 3 балла означают от 2,5 до < 3,5, и 4 балла означают  $\geq 3,5$ ). Более низкий балл указывает на меньшую тяжесть, причем 0 означает "чистый", а 1 означает "почти чистый". Для получения 0 или 1 балла пациент должен быть афебрильным, помимо требований к состоянию кожи.

#### **Индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI)**

25 [000199] GPPASI представляет собой адаптацию PASI – общепринятой меры степени тяжести и площади псориатических поражений у пациентов с псориазом для пациентов с ГПП. Подобные адаптации применяют для ладонно-подошвенного псориаза. В GPPASI компонент уплотнения был заменен на

30 компонент пустулизации. Этот инструмент обеспечивает числовой показатель для общего болезненного состояния пациента при генерализованном пустулезном псориазе от 0 до 72. Он представляет собой линейную комбинацию процента площади пораженной поверхности кожи (показатель площади участка

тела) и тяжести (определяемой по пятибалльной шкале, от 0 [наименее тяжелый] до 4 [наиболее тяжелый]) эритемы, пустул и шелушения (слущивания) на четырех участках тела (голова, верхние конечности, туловище и нижние конечности)\*.

Баллы	Эритема	Пустулы	Шелушение
<b>0</b> (чистый)	В норме или поствоспалительная гиперпигментация	Без видимых пустул	Отсутствие шелушения или образования струпьев
<b>1</b> (почти чистый)	Слабая, размытая розовая или слегка красная	Случайные отдельные пустулы малой плотности (неслипчивые)	Поверхностное очаговое шелушение или образование струпьев, ограниченное периферией пораженных участков
<b>2</b> (легкий)	Легкое покраснение	Группы небольших отдельных пустул умеренной плотности (неслипчивые)	Преимущественно легкое шелушение или образование струпьев
<b>3</b> (умеренный)	Ярко красная	Пустулы высокой плотности с небольшим слипанием	Умеренное шелушение или образование струпьев, полностью или почти полностью покрывающие пораженные участки
<b>4</b> (тяжелый)	Насыщенная жгучая красная	Пустулы очень высокой плотности со скоплениями пустул	Тяжелое шелушение или образование струпьев, покрывающее большую часть или все пораженные участки

5 \* Отдельный показатель по участку тела = коэффициент участка тела (голова = 0,1, верхняя конечность = 0,2, туловище = 0,3, нижняя конечность = 0,4) x показатель площади участка тела x сумма баллов тяжести компонента на участке тела.

Общий балл GPPASI = сумма отдельных показателей со всех участков тела.

## 10 Критерии включения и исключения

### Критерии включения

[000200] Пациенты зачисляются (проходят отбор) для участия в исследовании, если они отвечают следующим критериям:

15 1а. Пациенты с показателем GPPGA 0 или 1 балл и известной или задокументированной историей ГПП (согласно критериям ERASPEN), независимо от статуса мутации *IL36RN* и в дополнение к предыдущим подтверждениям лихорадки и/или астении, и/или миалгии, и/или повышенного уровня С-реактивного белка, и/или лейкоцитоза с нейтрофилией периферической крови (сверх верхнего лимита нормы [ВПН]), **ИЛИ**

16. Пациенты с обострением с интенсивностью от умеренной до тяжелой, отвечающие критериям ERASPEN для ГПП, с известной или задокументированной историей ГПП (согласно критериям ERASPEN), независимо от статуса мутации *IL36RN*, и в дополнение к предыдущим 5 подтверждениям лихорадки и/или астении, и/или миалгии, и/или повышенного С-реактивного белка, и/или лейкоцитоза с нейтрофилией периферической крови (сверх ВПН), **ИЛИ**

17. Пациенты, переживающие свой первый эпизод обострения ГПП с интенсивностью от умеренной до тяжелой с подтверждением лихорадки и/или 10 астении, и/или миалгии, и/или повышенного С-реактивного белка, и/или лейкоцитоза с нейтрофилией периферической крови (сверх ВПН). Для этих пациентов диагноз подтверждается ретроспективно центральным внешним экспертом/комитетом.

2. В возможных вариантах пациенты получают или не получают фоновое 15 лечение с применением ретиноидов и/или метотрексата и/или циклоспорина. Пациенты должны прекратить прием ретиноидов / метотрексата / циклоспорина перед получением первой дозы спесолимаба или плацебо.

3. Пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 – 75 лет при отборе.

20 4. Подписанное и датированное информированное согласие перед допуском к исследованию в соответствии с ICH-GCP и местным законодательством перед началом любых процедур отбора.

5. Женщины с репродуктивным потенциалом должны быть готовыми и способными к применению высокоэффективных способов контроля рождаемости 25 согласно ICH M3 (R2), в результате чего снижается интенсивность отказов, составляя менее 1 % в год при последовательном и надлежащем применении. Женщина считается обладающей репродуктивным потенциалом (WOCBP), т. е., фертильной после менархе и до наступления постменопаузы, если она не является необратимо стерильной. Способы необратимой стерилизации включают 30 гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию. Перевязка маточных труб не является способом необратимой стерилизации. Постменопаузальное состояние определяют по отсутствию менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины.

#### **Критерии исключения**

[000201] Пациенты не проходят отбор и не подвергаются лечению при наличии любого из следующих критериев:

1. Пациенты с синдромом синовита–акне–пустулеза–гиперостоза–остеита.
- 5 2. Пациенты с первичным эритродермическим псориазом обыкновенным.
3. Пациенты с первичным бляшковидным псориазом обыкновенным без наличия пустул или с пустулами, ограниченными псориатическими бляшками.
4. Вызванный медикаментом острый генерализованный экзантематозный пустулез.
- 10 5. Непосредственно угрожающее жизни обострение ГПП или требующее интенсивной терапии по мнению исследователя. Угрожающие жизни осложнения включают, главным образом, сердечно-сосудистый / цитокин-индуцируемый шок, синдром легочного дистресса или почечную недостаточность, но не ограничиваясь ими.
- 15 6. Тяжелая, прогрессирующая или неконтролируемая болезнь печени, определяемая как > 3-кратное превышение ВПН аспарагин-трансаминазы или аланин-трансаминазы или щелочной фосфатазы, или > 2-кратное превышение ВПН общего билирубина.
7. Лечение с применением:
  - 20 а. Любого ограниченного медикамента или любого медикамента считающегося потенциальной причиной нарушения безопасного проведения исследования, согласно оценке исследователя.
  - б. Любого предыдущего воздействия спесолимаба или другого ингибитора IL36R.
- 25 8. Пациенты с повышением дозы их поддерживающей терапии с применением циклоспорина и/или метотрексата и/или ретиноидов в пределах 2 недель до получения первой дозы спесолимаба / плацебо.
9. Начало приема системных агентов, таких как циклоспорин и/или ретиноиды и/или метотрексат, за 2 недели до получения первой дозы спесолимаба / плацебо.
- 30 10. Пациенты с застойным сердечным заболеванием согласно оценке исследователя.

11. Активные системные инфекции (грибковые и бактериальные заболевания) в течение последних 2 недель до первого введения медикамента согласно оценке исследователя.

5 12. Повышенный риск инфекционных осложнений (например, недавняя пиогенная инфекция, любой врожденный или приобретенный иммунодефицит [например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)], перенесенная трансплантация органа или стволовых клеток) согласно оценке исследователя.

10 13. Соответствующие хронические или острые инфекции, включая ВИЧ или вирусный гепатит. Для пациентов, отобранных во время обострения (критерии включения 1б или 1в), если результаты 1-го визита по ВИЧ или вирусному гепатиту в надлежащее время отсутствуют для рандомизации, для этих пациентов допускается рандомизированное лечение, пока исследователь исключает наличие активного заболевания на основе имеющейся в наличии задокументированной истории (т. е., отрицательные результаты на ВИЧ и вирусный гепатит) в пределах 3 месяцев до 2-го визита. Повторный отбор  
15 пациент возможен, если пациент подвергался лечению и был излечен от острой инфекции.

14. Активный или латентный туберкулез (ТБ):

20 При отборе проводят ТБ-тест QuantiFERON® (или, в соответствующем случае, T-Spot®). В случае положительного результата допуск пациента к исследованию возможен, если дальнейшее исследование (в соответствии с местной практикой/рекомендациями) убедительно устанавливает отсутствие у  
25 пациента свидетельств активного туберкулеза. Пациенты с активным ТБ подлежат исключению. Если установлено наличие латентного туберкулеза, лечение должно быть начато и продолжено в соответствии с действующими в стране местными рекомендациями. Для пациентов, отобранных во время обострения (критерии включения 1б или 1в), если результаты ТБ-теста в  
30 надлежащее время отсутствуют для рандомизации, допускается рандомизированное лечение (при условии их соответствия всем остальным критериям включения / исключения), пока исследователь исключает наличие  
активного заболевания на основе имеющейся в наличии задокументированной истории (т. е., отрицательные результаты на наличие активного ТБ) в пределах 3 месяцев до 2-го визита.

15. История аллергии / гиперчувствительности к системно вводимого исследуемого агента или его вспомогательным веществам.

16. Любая задокументированная активная или подозреваемая злокачественность или история злокачественности в пределах 5 лет до отбора, за исключением подвергаемой надлежащему лечению базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или *in situ* карциномы шейки матки.

17. Текущее участие в другом испытательном исследовании устройства или медикамента, или менее 30 дней после окончания другого(их) испытательного(ых) исследования(й) или получения другого исследовательского лечения.

18. Женщины, которые являются беременными, кормящими или планирующими во время исследования. Женщины, прекратившие грудное вскармливание до введения исследуемого медикамента, не исключаются из участия; им следует воздержаться от грудного вскармливания на период до 16 недель после введения исследуемого медикамента.

19. Серьезная хирургическая операция (серьезная согласно оценке исследователя), выполненная в пределах 12 недель до получения первой дозы исследуемого медикамента или планируемая на время исследования, например, эндопротезирование тазобедренного сустава, удаление аневризмы, перевязка желудка согласно оценке исследователя.

20. Подтверждение текущего или перенесенного заболевания, медицинского состояния (включая хроническую алкогольную или наркотическую зависимость или любое состояние), отличного от ГПП, хирургической процедуры, психиатрических или социальных проблем, результатов медицинского осмотра (включая жизненно важные функции и электрокардиограмму) или данные лабораторных анализов при отборе, находящиеся за пределами диапазона нормальных значений, которые, по мнению исследователя, являются клинически значимыми и делают маловероятным соблюдение участником исследования протокола, выполнение им всех визитов/процедур в рамках исследования или завершение исследования, отрицательно сказываются на безопасности пациента или качестве данных.

**Дополнительная таблица S3. Исходы и описание эффективности**

Мера исхода	Момент(ы) времени	Описание
<b>Первичный исход</b>		
0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA	1-я неделя	Без видимых пустул
<b>Ключевой вторичный исход</b>		
Показатель GPPGA 0 или 1	1-я неделя	Комплексный средний балл = (эритема + пустулы + шелушение)/3; присваивается общий балл GPPGA 0, если среднее значение составляет 0, и 1, если среднее значение составляет от 0 до < 1,5 для всех трех компонентов: эритема – от 0 (в норме или поствоспалительная гиперпигментация) до 4 (насыщенная жгучая красная); пустулы – от 0 (без видимых пустул) до 4 (пустулы очень высокой плотности со скоплениями пустул); шелушение – от 0 (отсутствие шелушения или образования струпьев) до 4 (тяжелое шелушение или образование струпьев, покрывающее большую часть или все пораженные места)
<b>Вторичные конечные точки</b>		
GPPASI 75	4-я неделя	75 % улучшение общего показателя GPPASI. Комплексный средний балл = сумма отдельных показателей (определяемых по GPPGA) со всех участков тела. Отдельный показатель по участку тела = коэффициент участка тела (голова = 0,1, верхняя конечность = 0,2, туловище = 0,3, нижняя конечность = 0,4) x показатель площади участка тела x сумма баллов тяжести компонента на участке тела. Общий показатель GPPASI пациента составляет от 0 до 72
Изменение относительно исходного уровня в показателе ВАШ боли	4-я неделя	ИСП, обеспечивающий диапазон баллов от 0 до 100 на непрерывной визуальной шкале длиной 100 мм для указания тяжести боли при ГПП в течение предыдущей недели. Более высокий балл означает большую интенсивность боли
Изменение относительно исходного уровня в показателе ШСП	4-я неделя	ИСП, обеспечивающий диапазон баллов от 0 (отсутствие) до 4 (очень тяжелый) для оценки тяжести симптомов боли, покраснения, зуда и жжения в течение прошедших 24 часов. Показатели симптомов прибавляют к невзвешенному общему баллу, составляющему от 0 до 16

Изменение относительно исходного уровня в показателе FACIT-утомление	4-я неделя	ИСП, состоящий из 13-пунктового опросника для оценки сообщаемой пациентом информации об утомлении и его влиянии на повседневную деятельность и функции в течение предыдущей недели (7 дней). По каждому вопросу предусмотрены ответы "полное отсутствие", "немного", "в определенной мере", "существенно" и "сильно", которые соответствуют 0, 1, 2, 3 и 4 баллам, соответственно. Общий балл составляет от 0 до 52. Баллы начисляются в обратном порядке, поэтому более низкие показатели означают большее утомление.
GPPGA 0 или 1 балл	4-я неделя	
0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA	4-я неделя	
GPPASI 50	1-я и 4-я недели	50 % улучшение общего показателя GPPASI

ОКВ – общее клиническое впечатление; ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни; EQ-5D-5L – 5-уровневые измерения EuroQol-5; FACIT – функциональная оценка терапии хронического заболевания; ГПП – генерализованный пустулезный псориаз; GPPASI – индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза; GPPGA – общая оценка генерализованного пустулезного псориаза врачом; IV – внутривенно; JDA – Японская дерматологическая ассоциация; ОЛ – открытое лечение; ИСП – исход, сообщаемый пациентом; ШСП – шкала симптомов псориаза; ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

**Дополнительная таблица S4. Отсутствие или наличие потенциальных патогенных изменений мутаций CARD14 и APIS3 на основе генотипирования**

	Спесолимаб (N = 35)	Плацебо (N = 18)	Всего (N = 53)
<b>Мутация CARD14<sup>†*</sup></b>			
Да – кол-во (%)	5 (14,3)	0 (0,0)	5 (9,4)
Нет – кол-во (%)	24 (68,6)	14 (77,8)	38 (71,7)
Секвенирование ДНК отсутствует – кол-во (%)	6 (17,1)	4 (22,2)	10 (18,9)
<b>Мутация APIS3<sup>†</sup></b>			
Да – кол-во (%)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,9)
Нет – кол-во (%)	28 (80,0)	14 (77,8)	42 (79,1)
Секвенирование ДНК отсутствует – кол-во (%)	6 (17,1)	4 (22,2)	10 (18,9)

К дате закрытия базы данных (18 января 2021 г.) секвенирование ДНК (нацеленное ресеквенирование Illumina Miseq, Illumina Inc., San Diego, CA) еще не было завершено у трех пациентов, и были недостающие образцы от семи пациентов.

\*Положительные пациенты имели гетерозиготные мутации (две p.Ser200Asn; одну

р.Arg682Trp; одну р.Pro506Leu; одну р.Ser539Arg). Один пациент в группе спесолимаба имел двойные мутации CARD14 и IL36RN (р.Ser200Asn и р.Ser113Leu, соответственно). †Единственный положительный пациент имел гетерозиготную мутацию (р.Phe4Cys). Один пациент в группе спесолимаба имел двойные мутации AP1S3 и IL36RN (р.Phe4Cys и р.Leu27Pro, соответственно).

**Дополнительная таблица S5. Апостериорный анализ чувствительности для первичной конечной точки с поправкой линейной регрессии на пол, расу и GPPASI исходного уровня**

<i>Пол</i>	Спесолимаб		Плацебо	
	Женский	Мужской	Женский	Мужской
<b>Отвечающие / общ. кол-во пациентов</b>	11/21	1/15	8/14	0/3
<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)*</b>	0,482 (0,269, 0,695)			
<b>Р-значение для лечения†</b>	< 0,001			
<i>Раса</i>	Монголоидная		Европеоидная	
<b>Отвечающие / общ. кол-во пациентов</b>	10/16	1/13	9/19	0/5
<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)*</b>	0,522 (0,314, 0,729)			
<b>Р-значение для лечения†</b>	< 0,001			
<b><i>Значение GPPASI исходного уровня</i></b>				
<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)*</b>	0,469 (0,254, 0,683)			
<b>Р-значение для лечения†</b>	< 0,001			

\* На основе модели линейной регрессии с использованием первичной конечной точки в качестве зависимой переменной и распределения по экспериментальным группам и соответствующей ковариаты в качестве независимой переменной. 95 % ДИ и Р-значение на основе робастной СП. †Р-значения для разницы в лечении основываются на модели линейной регрессии. ДИ – доверительный интервал; GPPSI – индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза; СП – стандартная погрешность.

**Дополнительная таблица S6. Апостериорный анализ чувствительности для ключевой вторичной конечной точки с поправкой линейной регрессии на пол, расу и GPPASI исходного уровня**

<i>Пол</i>	Спесолимаб		Плацебо	
	Женский	Мужской	Женский	Мужской
<b>Отвечающие / общ. кол-во пациентов</b>	10/21	2/15	5/14	0/3
<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)*</b>	0,346 (0,113, 0,579)			
<b>Р-значение для лечения†</b>	0,005			
<i>Раса</i>	Монголоидная		Европеоидная	
<b>Отвечающие / общ. кол-во пациентов</b>	8/16	2/13	7/19	0/5

<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)<sup>*</sup></b>	0,354 (0,125, 0,583)
<b>Р-значение для лечения<sup>†</sup></b>	0,004
<b>Значение GPPASI исходного уровня</b>	
<b>Скорректированная разница рисков (95 % ДИ)<sup>*</sup></b>	0,297 (0,058, 0,535)
<b>Р-значение для лечения<sup>†</sup></b>	0,018

\* На основе модели линейной регрессии с использованием первичной конечной точки в качестве зависимой переменной и распределения по экспериментальным группам и соответствующей ковариаты в качестве независимой переменной. 95 % ДИ и Р-значение на основе робастной СП. †Р-значения для разницы в лечении основываются на модели линейной регрессии. ДИ – доверительный интервал; GPPSI – индекс площади поражения и степени тяжести генерализованного пустулезного псориаза; СП – стандартная погрешность.

10 Конечные точки поисковых показателей эффективности после 8-го дня по рандомизированному лечению в 1-й день и открытому лечению с применением спесолимаба на 8-й день. Описательные анализы для 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA и общей суммы баллов GPPGA 0 или 1 по четырем группам:

15 [000202] Из пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, двое получали спесолимаб в 1-й день при наличии или  
отсутствии открытого лечения спесолимабом на 8-й день (N = 35), 19 пациентов  
(54 %) достигали 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, и 15  
пациентов (43 %) достигали общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA в конце 1-й  
20 недели; на 12-й неделе 21 пациент (60 %) имел 0 баллов по подшкале  
образования пустул GPPGA и общие балльные показатели GPPGA 0 или 1  
(Фигуры 5 и 6). Из 23 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб,  
которые не получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, 19 (83 %)   
25 достигали 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, и 15 (65 %)   
достигали общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA в конце 1-й недели; на 12-й   
неделе эти показатели отмечались у 15 (65 %) и 16 (70 %) пациентов,   
соответственно (Фигуры 5 и 6). Из пациентов, первоначально рандомизированно   
зачисленных в группу спесолимаба, двое получали открытое лечение   
спесолимабом на 8-й день (N=12), пять пациентов (42 %) достигали 0 баллов по   
30 подшкале образования пустул GPPGA, и двое пациентов (17 %) достигали

общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA в конце 2-й недели; на 12-й неделе шесть пациентов (50 %) и семь пациентов (58 %) имели 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA и общие балльные показатели GPPGA 0 или 1 (Фигуры 5 и 6). Из 15 пациентов в группе, получавшей плацебо, двое получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, 11 (73 %) достигали 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, и восемь (53 %) достигали общего балла 0 или 1 по шкале GPPGA в конце 2-й недели (через семь дней после открытого лечения спесолимабом); на 12-й неделе эти показатели отмечались у шести (40 %) и восьми (53 %) пациентов, соответственно (Фигуры 5 и 6).

10 **Описательные анализы для плановых иерархических вторичных конечных точек GPPASI 75 и изменения относительно исходного уровня в следующих показателях: ВАШ боли; ШСП; и FACIT-утомление на 4-й неделе по четырем группам**

15 [000203] Для GPPASI 75 на 4-й неделе у пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали спесолимаб в 1-й день при наличии или отсутствии открытого лечения спесолимабом на 8-й день, 18/35 (51 %) достигали GPPASI 75. Из 23 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, 16 (70 %) достигали GPPASI 75 на 4-й неделе (Дополнительная таблица S7). Из 12 пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и 15 пациентов в группе плацебо, которые получали открытую дозу спесолимаба в конце 1-й недели, двое (17 %) и шестеро (40 %) пациентов, соответственно, достигали GPPASI 75 на 4-й неделе (Дополнительная таблица S7).

25 [000204] Для ВАШ боли на 4-й неделе у пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали спесолимаб в 1-й день при наличии или отсутствии открытого лечения спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (межквартильный диапазон; МКД) изменение относительно исходного уровня -53,4 (-77,8, -20,2) (Дополнительная таблица S7). Из 23 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (МКД) изменение относительно исходного уровня -63,1 (-79,8, -22,5). Из 12 пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и 15 пациентов в группе плацебо, которые получали открытую дозу спесолимаба, наблюдали

средние (МКД) изменения относительно исходного уровня -44,6 (-71,2, -17,3) и -54,3 (-79,0, 33,3), соответственно (Дополнительная таблица S7).

5 [000205] Для ШСП на 4-й неделе у пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали спесолимаб в 1-й день при наличии или отсутствии открытого лечения спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (МКД) изменение относительно исходного уровня -7,0 (-10,0, -3,0) (Дополнительная таблица S7). Из 23 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (МКД) изменение относительно исходного уровня -7,0 (-11,0, -2,0). Из 12 пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и 15 пациентов в группе плацебо, которые получали открытую дозу спесолимаба, наблюдали средние (МКД) изменения относительно исходного уровня -6,0 (-7,0, -3,5) и -5,0 (-9,0, -2,0), соответственно (Дополнительная таблица S7).

15 [000206] Для FACIT-утомление на 4-й неделе у пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали спесолимаб в 1-й день при наличии или отсутствии открытого лечения спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (МКД) изменение относительно исходного уровня 22,0 (1,0, 31,0) (Дополнительная таблица S7). Из 23 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб, которые не получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, наблюдали среднее (МКД) изменение относительно исходного уровня 22,0 (3,0, 35,0) (Дополнительная таблица S7). Из 20 12 пациентов в группе, получавшей спесолимаб, и 15 пациентов в группе плацебо, которые получали открытую дозу спесолимаба, наблюдали средние (МКД) изменения относительно исходного уровня 15,0 (5,5, 28,5) и 16,0 (-19,0, 26,0), соответственно (Дополнительная таблица S7).

**Дополнительная таблица S7. GPPASI 75, ВАШ боли, ШСП и FACIT-утомление на 1-й и 4-й неделе по рандомизированному лечению в 1-й день и открытое лечение спесолимабом на 8-й день.**

<b>GPPASI 75 Пропорция пациентов — кол-во (%) (95 % ДИ)</b>	<b>Исходный уровень (1-й день)</b>	<b>1-я неделя (8-й день)</b>	<b>4-я неделя</b>
Спесолимаб рандомизированно все (N=35)	-	4 (11,4) (4,5, 26,0)	18 (51,4) (35,6, 67,0)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, только одна доза (N=23)	-	4 (17,4) (7,0, 37,1)	16 (69,6) (49,1, 84,4)

Спесолимаб рандомизированно 900 мг, одна доза + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=12)	-	0 (0,0) (0,0, 24,2)	2 (16,7) (4,7, 44,8)
Плацебо рандомизированно + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=15)	-	0 (0,0) (0,0, 20,4)	6 (40,0) (19,8, 64,3)
<b>ВАШ боли</b>	<b>Исходный уровень (1-й день) Средний (МКД)</b>	<b>1-я неделя (8-й день) Среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>	<b>4-я неделя Среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>
Спесолимаб рандомизированно все (N=35)	79,8 (20, 100)	-21,3 (-55,3,-3,1)	-53,4 (-77,9, -20,2)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, только одна доза (N=23)	79,8 (62,8, 87,8)	-27,6 (-56,3, -9,6)	-63,1 (-79,8, -22,5)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, одна доза + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=12)	78,7 (75,3, 86,0)	-9,2 (-36,5, -1,0)	-44,6 (-71,2,-17,3)
Плацебо рандомизированно + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=15)	71,9 (50,0, 89,4)	-18,8 (-38,8, 18,0)	-54,3 (-79,0, 33,3)
<b>ШСП</b>	<b>Исходный уровень (1-й день) Средний (МКД)</b>	<b>1-я неделя (8-й день), среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>	<b>4-я неделя, среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>
Спесолимаб рандомизированно все (N=35)	11,0 (3,0, 16,0)	-4,0 (-7,0, 0,0)	-7,0 (-10,0, -3,0)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, только одна доза (N=23)	11,0 (9,0, 12,0)	-5,0 (-8,0, -1,0)	-7,0 (-11,0,-2,0)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, одна доза + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=12)	10,5 (9,0, 13,5)	0,0 (-3,5, 2,5)	-6,0 (-7,0, -3,5)
Плацебо рандомизированно + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=15)	10,0 (9,0, 11,0)	-1,0 (-5,0, 2,0)	-5,0 (-9,0, -2,0)
<b>FACIT-утомление</b>	<b>Исходный уровень (1-й день) Средний (МКД)</b>	<b>1-я неделя (8-й день) Среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>	<b>4-я неделя Среднее абсолютное изменение относительно исходного уровня (МКД)</b>
Спесолимаб рандомизированно все (N=35)	14,0 (1,0, 49,0)	7,0 (1,0, 20,0)	22,0 (1,0,31,0)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, только одна доза (N=23)	13,0 (6,0, 31,0)	12,0 (2,0, 20,0)	22,0 (3,0, 35,0)
Спесолимаб рандомизированно 900 мг, одна доза + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=12)	17,0 (10,0, 25,5)	4,5 (0,5, 16,5)	15,0 (5,5,28,5)
Плацебо рандомизированно + открытая доза спесолимаба на 8-й день (N=15)	17,0 (6,0, 33,0)	3,0 (-3,0,11,0)	16,0 (-19,0, 26,0)

Этот исследовательский набор данных включает анализы, первоначально планируемые для иерархического тестирования вторичных конечных точек (GPPASI 75 и изменение относительно исходного уровня в следующих показателях: ВАШ боли; ШСП; и FACIT-утомление) все на 4-й неделе, в плане статистического анализа; однако рандомизация исследуемых групп после 1-й недели была уже нерелевантна, поскольку 15 из 18 пациентов, определенных в группу плацебо, открыто получали спесолимаб на 8-й день. Для этого анализа использовали любые значения после открытого лечения спесолимабом на 8-й день, однако значения после применения дополнительного лечения или резервной терапии с применением спесолимаба не используют и рассматривают как наихудший исход при расчете средних значений и квартилей. ДИ – доверительный интервал; GPPASI 75 – 75 % или большее улучшение индекса площади поражения и степени тяжести при генерализованном пустулезном псориазе; FACIT-утомление – функциональная оценка терапии хронического заболевания – утомление; МКД – межквартильный диапазон; ВАШ боли – визуальная аналоговая шкала боли; ШСП – шкала симптомов псориаза.

Описательные анализы для GPPASI, GPPASI 75, ВАШ боли, ДИКЖ, числа нейтрофилов и уровня С-реактивного белка по группам пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали одну (1-й день) или две дозы (1-й день плюс 8-й день); N = 35) спесолимаба:

[000207] Среднее процентное улучшение показателя GPPASI относительно исходного уровня составляло 43 % на 1-й неделе и неуклонно увеличивалось до 82 % на 12-й неделе (Фигура 7A). Показатель GPPASI 75 достигался у 13 пациентов (37 %) на 2-й неделе, у 18 пациентов (51 %) на 4-й неделе, у 21 пациента (60 %) на 8-й неделе и у 20 пациентов (57 %) на 12-й неделе (Фигура 7B). Быстрое снижение показателя ВАШ боли и улучшения в показателях ДИКЖ достигались к 4-й неделе и к 12-й неделе (Фигура 7C и 7D). У пациентов с повышенным исходным уровнем нейтрофилов число нормализовалось в течение 1 недели приема спесолимаба (Фигура 7E). Средний показатель С-реактивного белка (СРБ) нормализовался в течение 2 недель у пациентов с повышенным исходным уровнем СРБ ( $\geq 10$  мг/л), которые получали одну или две дозы спесолимаба (Фигура 7F).

**Дополнительная таблица S8. Краткое описание нежелательных явлений**

по классу системы органов

Кол-во (%) [частота/100 пациенто-лет]	1-я неделя		12-я неделя*
	Спесолимаб (N = 35)	Плацебо (N = 18)	Спесолимаб (N = 51)
<b>Нежелательные явления по классу системы органов<sup>†</sup></b>			
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	5 (14,3) [822,6]	2 (11,1) [593,9]	14 (27,5) [137,9]
<b>Инфекции и инвазии<sup>‡</sup></b>	6 (17,1) [987,2]	1 (5,6) [292,2]	24 (47,1) [262,8]
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	9 (25,7) [1543,3]	5 (27,8) [1756,0]	13 (25,5) [127,5]
<b>Исследования</b>	4 (11,4) [664,1]	2 (11,1) [619,1]	7 (13,7) [61,5]
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	1 (2,9) [154,1]	2 (11,1) [640,8]	4 (7,8) [32,9]
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	3 (8,6) [484,8]	2 (11,1) [624,4]	4 (7,8) [32,4]
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	4 (11,4) [655,2]	3 (16,7) [961,2]	7 (13,7) [60,5]
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	4 (11,4) [627,0]	2 (11,1) [624,4]	11 (21,6) [101,6]
<b>Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	2 (5,7) [309,5]	1 (5,6) [292,2]	13 (25,5) [118,5]

5 Все НЯ, имевшие место от начала лечения до конца периода остаточного воздействия (16 недель после последней дозы исследования), рассматривали как "возникшие во время лечения". НЯ кодифицировали с использованием Медицинского словаря регулирующей деятельности в фармакологии, версия 23.1. Степень тяжести НЯ определяли в соответствии с набором для анализа безопасности по общим критериям токсичности в ревматологии, версия 2.0. Пустулезный псориаз как нежелательное явление исключали из этого анализа безопасности. \*Набор данных на 12-й неделе включает пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали до трех доз спесолимаба, и пациентов, изначально рандомизированно зачисленных в группу плацебо, которые открыто получали спесолимаб на 8-й день. Включают все нежелательные явления от первого применения спесолимаба до периода остаточного воздействия последнего применения спесолимаба. †НЯ по классам системы органов отмечены у  $\geq 10\%$  пациенты в любой экспериментальной группе.

10

15

## **Пример 2**

### **Лечение спесолимабом облегчает боль, симптомы псориаза, снижает утомление и улучшает качество жизни у пациентов с генерализованный пустулезным псориазом: результаты исходов, сообщаемых пациентами, по итогам исследования Effisayil 1**

[000208] Введение и цели: генерализованный пустулезный псориаз (ГПП) является редким несущим потенциальную угрозу жизни кожным заболеванием, характеризующимся распространением стерильных пустул и рецидивами обострений. Признаки и симптомы, связанные с ГПП, включают боль, лихорадку и утомление, которые влияют на активность повседневной жизни и общее качество жизни (КЖ). Известно, что спесолимаб быстро улучшает устранение пустул и очищение кожи у пациентов с обострением ГПП. Цель этого анализа состояла в оценке исходов, сообщаемых пациентом (ИСП), с учетом измерений боли, симптомов псориаза, утомления и влияния на общее КЖ у пациентов, подвергнутых лечению спесолимабом, по результатам исследования Effisayil 1.

[000209] Материалы и способы: исследование Effisayil 1 (NCT03782792) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с обострением ГПП. Допущенных к исследованию пациентов (n = 53) рандомизированно распределяли (2:1) по группам, получавшим однократную внутривенную (IV) открытую дозу 900 мг спесолимаба или плацебо в 1-й день, с последующим наблюдением в течение 12 недель. После 1-й недели пациенты были допущены к получению открытой однократной внутривенной дозы 900 мг спесолимаба, если они имели балл общей оценки ГПП врачом (GPPGA)  $\geq 2$  и не получали дополнительного лечения до 8-го дня. Вторичные и дальнейшие конечные точки оценивали по шкале симптомов псориаза (ШСП; 0 – 16, причем более высокий балл означает более тяжелые симптомы), визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ боли; от 0 [отсутствие боли] до 100 [тяжелая боль]), функциональной оценке терапии хронического заболевания – утомление (FACIT-утомление; 0 – 52, причем более низкий балл означает большее влияние) и дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ; от 0 [отсутствие эффекта] до 30 [чрезвычайно высокий эффект]) в зависимости от времени до окончания исследования. Пациенты, получавшие дополнительное лечение (необязательное лечение с применением стандарта лечения, вводимого пациентам в течение 1 недели после

их первой дозы) или резервной терапии (необязательная 900 мг внутривенная доза спесолимаба, вводимая в любое время с 8-го дня и в дальнейшем) рассматриваются как не отвечающие на лечение для более поздних моментов времени в анализе.

5 [000210] Результаты: Пациентов рандомизированно распределяли по группам, получавшим 900 мг спесолимаба (n = 35) или плацебо (n = 18). На исходном уровне пациенты имели высокую тяжесть клинической картины и ухудшенное КЖ, на что указывали средние показатели ШСП (11,0), ВАШ боли 10 (79,8), ФАСИТ-устомление (14,0) и ДИКЖ (19,5) (Таблица 9). Улучшения в показателях ШСП, ВАШ боли, ФАСИТ-устомление и ДИКЖ наблюдались от исходного уровня до 12-й недели (Таблица). Показатель боли улучшился уже на 1-й неделе, с дальнейшим улучшением до 4-й недели, которое сохранялось до 12-й недели. В отношении других ИСП (ШСП, ФАСТИ-устомление и ДИКЖ) улучшения также наблюдались уже на 1-й неделе, но показатели продолжали 15 улучшаться до 12-й недели.

[000211] Выводы: пациенты, получавшие 900 мг спесолимаба внутривенно и необязательную вторую дозу на 8-й день, демонстрировали заметное улучшение в ИСП боли, симптомов псориаза, утомления и общего КЖ. Эти улучшения проявлялись рано и сохранялись до 12 недель. Эти результаты 20 указывают на то, что до 2 доз спесолимаба способны обеспечить быстрое устранение пустул при обострениях ГПП, которые были связаны с улучшениями в исходах, сообщаемых пациентами.

**Таблица 9. Исходный уровень и абсолютное изменение относительно исходного уровня в ИСП в группе спесолимаба (n = 35)**

Средний (IQV)	Исходы, сообщаемые пациентами			
	ШСП	Боль-ВАШ	ФАСИТ-устомление	ДИКЖ
<b>Исходный уровень</b>	11,0 (9,0 - 12,0)	79,8 (70,5 - 87,8)	14,0 (7,0 - 28,0)	19,5 (16,0 - 25,0)
<b>1-я неделя</b>	-4,0 (-7,0; 0,0)	-21,3 (-55,3, - 3,1)	7,0 (1,0, 20,0)	-2,5 (-8,0, 1,0)
<b>4-я неделя</b>	-7,0 (-10,0, - 3,0)	-53,4 (-77,9, - 20,2)	20,0 (4,0, 34,0)	-9,5 (-15,0, - 5,0)
<b>12-я неделя</b>	-5 (-10,0, NR)	-52,6 (-77,9, NR)	24,0 (NR, 32,0)	-12,5 (-18,0, 1,0)

25

Все наборы данных включают пациентов, рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали до двух доз спесолимаба, включая 12

пациентов, получавших открытую однократную внутривенную дозу 900 мг спесолимаба (вторая доза) на 1-й неделе.

Использованы любые значения после открытого приема спесолимаба на 1-й неделе, однако любое применение дополнительного лечения или резервной терапии с применением спесолимаба представляет отсутствие ответа.

МКД – межквартильный диапазон.

### **Пример 3**

#### **Лечение спесолимабом облегчает боль, симптомы псориаза, снижает утомление и улучшает качество жизни у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом: результаты исходов, сообщаемых пациентами, по итогам исследования Effisayil 1**

[000212] ЦЕЛЬ: оценить ИСП по измерениям боли, симптомов псориаза, утомления и влияния на общее качество жизни (КЖ) у пациентов, получающих лечение спесолимабом, в исследовании Effisayil™ 1.

[000213] ВВЕДЕНИЕ: ГПП является редким несущим потенциальную угрозу жизни нейтрофильным кожным заболеванием, характеризующимся широко распространенным высыпанием стерильных видимых пустул, которое возникает при наличии или отсутствии системного воспаления. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Effisayil™ 1 (NCT03782792) у пациентов с обострением ГПП лечение спесолимабом обеспечивает быстрое устранение пустул и очищение кожи в пределах 1 недели. Обострения ГПП связаны с высокой тяжестью клинической картины в ИСП, включая такие симптомы, как боль, зуд и утомление, которые влияют на общее КЖ пациента. В этом исследовании изучали ИСП у пациентов с обострением ГПП, которые получали лечение спесолимабом.

[000214] СПОСОБЫ: Пациентов (N = 53) рандомизированно распределяли (2:1) по группам, получающим плацебо или 900 мг спесолимаба в 1-й день, и наблюдали в течение последующих 12 недель. Пациенты имели возможность получения стандарта лечения (СЛ) в любое время после получения их первой дозы спесолимаба или плацебо в 1-й день и до 8-го дня. Пациенты, которые не получали лечение СЛ в течение 1-ой недели, были допущены к получению

открытого лечения (ОЛ) спесолимабом на 8-й день и одной резервной дозы спесолимаба в качестве ОЛ с 8-го дня по 12-ю неделю.

5 [000215] Группа спесолимаба (n = 35): одна доза спесолимаба в 1-й день (n = 23); необязательная вторая доза спесолимаба в качестве ОЛ на 8-й день (n = 12); необязательная третья доза спесолимаба в качестве ОЛ между 1-й и 12-й неделями (n = 2).

[000216] Группа плацебо (n = 18): необязательная первая доза спесолимаб в качестве ОЛ на 8-й день (n = 15); необязательная вторая доза спесолимаба в качестве ОЛ между 1-й и 12-й неделями (n = 1).

10 [000217] Пациенты, которые уже получили одну резервную дозу спесолимаба, получали дополнительное лечение (СЛ) при любых последующих обострениях. Все рандомизированные пациенты были включены в этот анализ. Наблюдаемые случаи, независимо от применения дополнительного лечения, то есть, либо спесолимаба в качестве ОЛ на 8-й день, либо спесолимаба в качестве резервной терапии после 8-го дня (по принципу анализа в зависимости от 15 назначенного лечения) представлены описательно. Для отслеживания любых изменений в исходах пациенты в течение всего исследования заполняли следующие опросники ИСП: шкала симптомов псориаза [ШСП], визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ боли), функциональная оценка терапии хронического заболевания – утомление (FASIT-утомление) и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ; Фигура 10). Все четыре ИСП измеряли на 1-й день, 8-й день и 2 – 4, 8 и 12-й неделях. Показатели ШСП также измеряли 20 каждый день в течение 1-й недели (данные для 4 – 7-го дней не показаны).

25 [000218] **ВЫВОД:** в этом исследовании пациенты, получавшие 900 мг внутривенного спесолимаба, демонстрировали клинически значимые улучшения относительно исходного уровня в ИСП боли, симптомов псориаза, утомления и общего качества жизни. Четкое разделение кривых спесолимаба и плацебо происходило еще во время плацебо-контролируемого периода (1-я неделя) (Фигура 11). Это указывает на то, что спесолимаб в результате обеспечивает 30 быстрое улучшение ИСП со значительным улучшением показателей утомления и боли. Показатели ИСП продолжали улучшаться до 4-й недели и были устойчивыми до 12-й недели (Фигура 11).

**Пример 4****Устойчивый эффект лечения спесолимабом в течение 12 недель при обострениях генерализованного пустулезного псориаза; результаты исследования Effisayil-1**

5 [000219] Цель этого исследования состояла в анализе эффекта спесолимаба в течение 12 недель в лечении пациентов с обострением генерализованного пустулезного псориаза.

10 [000220] В Effisayil™ 1, двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с обострением генерализованного пустулезного псориаза (ГПП), редкого угрожающего жизни аутовоспалительного заболевания, спесолимаб, антитело против рецептора IL-36, обеспечивало быстрое устранение (в пределах 1-й недели) пустул и повреждений кожи. В данном случае авторы изучали эффект спесолимаба в течение 12 недель исследования (анализ в зависимости от назначенного лечения).

15 [000221] Пациентов (n = 53) рандомизированно распределяли по группам, получающим однократную внутривенную дозу 900 мг спесолимаба (n = 35) или плацебо (n = 18) в 1-й день. На 8-й день пациенты были допущены к получению открытой дозы спесолимаба, если они демонстрировали персистирующие симптомы, включая 12 в группе, получавшей спесолимаб (34,3 %), и 15 (83,3 %) в группе плацебо. Из пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу спесолимаба, которые получали до двух доз (n = 35), 61,8 % и 84,4 % достигали 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, и 50,0 % и 81,3 % достигали общего балла GPPGA 0/1 через 1 и 12 недель, соответственно. Из пациентов, первоначально рандомизированно зачисленных в группу плацебо, 25 которые получали открытое лечение спесолимабом на 8-й день, 83,3 % и 80,0 % имели 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA, и 72,2 % и 93,3 % имели общий балл GPPGA 0/1 на 2-й (1 неделя после спесолимаба) 12-й неделях, соответственно. После 8-го дня 32 и 17 пациентов, рандомизированно получавших спесолимаб и плацебо, соответственно, проходили 12-недельный 30 период последующего наблюдения, в течение которого четверо и двое пациентов требовали резервной терапии с применением спесолимаба из-за новых эпизодов обострения.

[000222] Спесолимаб продемонстрировал быстрые и устойчивые клинические улучшения в течение 12 недель. Эти данные дополнительно

свидетельствуют в пользу спесолимаба в качестве потенциального терапевтического средства для пациентов с обострением ГПП.

### Пример 5

#### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОСТИ –

#### 5 Исследование 1368-0013: испытание спесолимаба (VI 655130) у пациентов с обострением кожного заболевания, называемого генерализованным пустулезный псориазом

10 [000223] Способы анализа: образцы крови для оценки АКЛ / НАТ брали у субъектов (пациентов) перед началом и в ходе лечения с применением спесолимаба, а также в конце / при прекращении исследования. Все образцы  
15 сначала анализировали в скрининговом исследовании АКЛ, и только тех, кто предположительно являлся положительным, впоследствии оценивали в подтверждающем исследовании АКЛ. Титровали только образцы, подтвержденные как положительные, для получения значения титра. Кроме того, развитие НАТ оценивали только у субъектов с АКЛ-положительными образцами.

20 [000224] Оценку иммуногенности спесолимаба выполняли с использованием данных всех поддающихся оценке субъектов, определяемых как субъекты, подвергнутые оценке иммуногенности на исходном уровне, и по меньшей мере 1 значения после исходного уровня. Для субъектов, получавших лечение спесолимабом, образцы исходного уровня рассматривали как последний образец, полученный перед началом активного лечения. Для пациентов, которые не получали лечения спесолимабом, образцы исходного уровня были последним образцом перед получением лечения с применением плацебо.

25 [000225] Общая информация об исследовании: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое проводимое в параллельных группах  
30 однодозное исследование с 2 экспериментальными группами (900 мг i.v. спесолимаба и плацебо в 1-й день). Пациентов допускали к получению открытого лечения (ОЛ) с применением 900 мг i.v. спесолимаба на 8-й день и резервной терапии с применением спесолимаба после 8-го дня в зависимости от их общего показателя GPPGA и показателя по подшкале образования пустул GPPGA. Пациентам предлагали принять участие в открытом расширенном исследовании (ОРИ) 1368-0025, если они соответствовали критериям включения в это ОРИ. Период последующего наблюдения исследования 1368-0013

составлял от 12 до 28 недель, в зависимости от времени последней дозы спесолимаба в исследовании 1368-0013, и от продолжения участия пациентов в ОРИ.

5 [000226] Всего 53 пациента мужского и женского пола с ГПП были рандомизированно распределены в соотношении 2:1 по группам, получавшим однократную дозу 900 мг спесолимаба i.v. (35 пациентов) или плацебо (18 пациентов) в 1-й день. Спесолимаб в качестве открытой дозы на 8-й день вводили 27 пациентам и в качестве резервной терапии после 8-го дня 6 пациентам.

10 [000227] Среди рандомизированных пациентов женского пола (N = 36) было больше, чем мужского (N = 17). Все пациенты были представителями монголоидной (N = 29) или европеоидной (N = 24) рас. Средний (StD) возраст составлял 43,0 (10,9) года, а средняя (StD) масса тела составляла 72,0 (24,7) кг.

15 [000228] Образцы для ФК и АКЛ/НАТ собирали перед введением дозы, на 4-й день, через 1, 2, 3, 4, 8 недель и в конце исследования. Для пациентов, которые не были включены в исследование ОРИ 1368-0025, завершающий визит исследования осуществляют через 16 недель после приема последней дозы спесолимаба. Для пациентов, включенных в ОРИ, завершающий визит исследования осуществляют через 12 недель или 6 недель после последней дозы, 20 если пациент получает резервную дозу в течение с 7-й по 12-ю недели.

[000229] Ответ на антитело к лекарству / нейтрализующее антитело (АКЛ / НАТ): в исследовании 1368-0013 из 53 рандомизированных пациентов 2 пациентов, которые были рандомизированно зачислены в группу плацебо в 1-й день, не получали лечения спесолимабом во время исследования. Все образцы 25 АКЛ этих 2-х пациентов были отрицательными. Из 51 получавшего лечение спесолимабом пациента 50 пациентов поддавались определению АКЛ с имеющимися в наличии оценками АКЛ до и после исходного уровня, включая 1 пациента, который получал плацебо в 1-й день и ОЛ с применением спесолимаба в качестве резервной терапии после 8-го дня. Все 50 поддающихся определению 30 АКЛ пациентов были АКЛ-отрицательными на исходном уровне.

[000230] Показатель частоты заболевания пациентов АКЛ+, наблюдаемых в 1368-0013, сопоставим с показателем исследования для подтверждения концепции 1368-0011. Всего 23 (46 %) из 50 поддающихся определению АКЛ и получавших лечение спесолимабом пациентов были АКЛ-положительными

после лечения, и 27 пациентов (54 %) были АКЛ-отрицательными в течение периода исследования. Двенадцать пациентов (24 %) имели максимальный титр более 4000. Большинство (87 %) АКЛ-положительных пациентов (40 % от всех подвергнутых лечению) также были НАТ-положительными, и статус НАТ, очевидно, был связан со значением титра. Все образцы АКЛ со значением титра более 4000 были НАТ-положительными. Среди образцов АКЛ со значением титра менее 4000 некоторые были нейтрализующими, а другие не были. Чем ниже значения титра, тем больше вероятность того, что образцы АКЛ были НАТ-отрицательными. У АКЛ-положительных пациентов АКЛ вырабатывалось рано, среднее время начала составляло 2,3 недели, и максимальный титр достигался в среднем через 11,7 недели. Приблизительно у 75 % пациентов максимальный титр был в последнем собранном образце. На время до максимального титра АКЛ и на сам титр влияют длительность исследования и время сбора. У НАТ-положительных пациентов НАТ обнаруживали со средним временем начала 6,7 недели. В конце исследования (от 12 до 17 недель после первой активной дозы) АКЛ устранялось у 4 из 23 АКЛ-положительных пациентов. Девятнадцать (38 % от всех поддающихся определению АКЛ) пациентов оставались АКЛ-положительными, 18 (36 %) пациентов оставались НАТ-положительными, и 12 (24 %) пациентов имели титр более 4000.

[000231] Показатель частоты АКЛ заболевания был подобным у пациентов, получавших лечение 1-й дозой спесолимаба и у получавших 2 дозы. Но при этом наблюдалось, что максимальные титры АКЛ были ниже у пациентов, получавших 2 дозы i.v. спесолимаба в пределах первых 8 дней (с 1-го по 8-й дни) по сравнению с пациентами, получавшими только 1 внутривенную дозу (Таблица 10, Фигура 12).

**Таблица 10.** Исследование 1368-0013: частота и кинетика АКЛ к спесолимабу при лечении с применением i.v. спесолимаба

	Пациенты, получавшие по меньшей мере 1 дозу спесолимаба i.v. во время исследования <sup>1</sup>	Пациенты, получавшие только 1 дозу спесолимаба i.v. (в 1-й день или 8-й день) <sup>2</sup>	Пациенты, получавшие 2 дозы спесолимаба i.v. (в 1-й и 8-й дни) <sup>2</sup>
Всего, кол-во (%)	50 (100 %)	37 (100 %)	12 (100 %)
Исх. уровень <sup>3</sup> АКЛ-полож., кол-во (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

АКЛ-отриц. <sup>4</sup> , кол-во (%)	27 (54 %)	20 (54 %)	6 (50 %)
Вызванные лечением АКЛ-полож. <sup>5</sup> , кол-во (%)	23 (46 %)	17 (46 %)	6 (50 %)
Временно полож. <sup>6</sup> , кол-во (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Потенциально персист. полож., кол-во (%)	23 (46 %)	17 (46 %)	6 (50 %)
Персист. полож. <sup>8</sup> , кол-во (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Пациенты с максимальным титром > 4000, кол-во (%)	12 (24 %)	10 (27 %)	2 (17 %)
Посл. образец АКЛ-полож., кол-во (%)	19 (38 %)	14 (38 %)	5 (42 %)
НАТ-полож. <sup>9</sup> , кол-во (%)	20 (40 %)	14 (38 %)	6 (50 %)
Посл. образец НАТ-полож., кол-во (%)	18 (36 %)	13 (35 %)	5 (42 %)
Начало АКЛ [неделя] (средн., мин. и макс.)	2,3 (от 1,0 до 11,7)	3,0 (от 1,0 до 11,7)	2,0 (от 1,7 до 4,0)
Время макс. титра [неделя] (средн., мин. и макс.)	11,7 (от 2,0 до 16,7)	11,6 (от 2,0 до 16,3)	12,9 (от 2,0 до 16,7)
Макс. титр (средн., мин. И макс.)	7200 (от 180 до 3 600 000)	43200 (от 180 до 3 600 000)	3240 (от 360 до 21 600)
Начало НАТ [неделя] (средн., мин. и макс.)	6,7 (от 1,8 до 11,7)	7,3 (от 1,8 до 11,7)	3,6 (от 2 до 8,1)

<sup>1</sup> Также включен пациент, не получавший спесолимаб в 1-й или 8-й день, но получавший резервную терапию с применением спесолимаба i.v. на 6-й неделе.

<sup>2</sup> Независимо от того, получал ли пациент резервную терапию с применением спесолимаба i.v. после 8-го дня

<sup>3</sup> Последний образец, полученный до начала активного лечения спесолимабом

<sup>4, 5, 6, 7, 8, 9</sup> Как определено в Разделе 5.2.1 BLA

[000232] Кроме того, оказалось, что женщины имели более высокий иммуногенный ответ. Показатель частоты АКЛ составлял 58 % и 24 % у женщин и мужчин, соответственно. Процент пациентов с максимальным титром более 4000 составлял 30 % у женщин по сравнению с 12 % у мужчин (Таблица 11). С учетом малого количества АКЛ-положительных пациентов мужского пола, отличия между полами в максимальных титрах, очевидно, не являются значительными.

**Таблица 11. Исследование 1368-0013: частота АКЛ у пациентов женского и мужского пола с ГПП после внутривенного введения спесолимаба**

	Всего	Женщины	Мужчины
Кол-во (получавших лечение спесолимабом и поддающихся оценке)	50	33	17
Частота АКЛ	46 % (23/50)	58 % (19/33)	24 % (4/17)
% пациентов с максимальным титром > 4000	24 % (12/50)	30 % (10/33)	12 % (2/17)

[000233] Связь возникших во время лечения АКЛ/НАТ с эффективностью

5 [000234] Для анализа группы титров АКЛ определяли на основе тертилей максимального титра АКЛ у всех пациентов. Максимальный титр АКЛ, наблюдаемый в исследовании, использовали для различения 3 групп на основе максимального титра АКЛ ( $\leq 33,3$  % процентиль, 1440],  $> 33,3$  % процентиль и  $\leq 66,6$  % процентиль] и  $> 66,6$  % процентиль, 43200]). Кроме того, анализ АКЛ в  
10 сопоставлении с эффективностью позволил провести различия между НАТ-отрицательными и НАТ-положительными пациентами. Среди пациентов, включенных в НАТ-отрицательную группу, все образцы были НАТ-отрицательными или АКЛ-отрицательными. Пациенты, включенные в НАТ-положительную группу, имели по меньшей мере 1 образец, который был НАТ-  
15 положительным.

[000235] В целом в исследовании 1368-0013 пропорция пациентов, имеющих 0 баллов по подшкале образования пустул GPPGA или общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA в зависимости от времени, была подобной у АКЛ-отрицательных и АКЛ-положительных пациентов. При группировании  
20 пациентов в соответствии с определенными выше тертилями показатели ответа в зависимости от времени в целом были подобными по всем 3-м группам титров. Таким образом, в целом такая же картина наблюдается и при классификации пациентов, имеющих значения титра меньше 4000 и больше 4000. На 12-й неделе было отмечено снижение показателя ответа у пациентов со значением  
25 титра более 43200. Из 8 пациентов со значением титра более 43200 4 имели снижение соответствующего показателя, в отличие от остальных 4-х. Снижение показателей ответа было менее выраженным по отношению к самому показателю, поскольку 3 из 4 пациентов имели увеличение на 1 балл.

**Пример 6****Лечение с применением спесолимаба улучшает показатели ОКВ согласно индексу тяжести JDA у пациентов с ГПП**

5 [000236] В исследовании Effisayil™ 1 пациенты с обострением генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) достигали устранения пустул и очищения кожи после получения спесолимаба. Авторы сообщают об изменении относительно исходного уровня в показателях общего клинического впечатления (ОКВ) согласно установленному JDA индексу тяжести на 1-й неделе. Пациентов (N = 53) рандомизированно распределяли (2:1) по группам, получавшим 10 внутривенную дозу 900 мг спесолимаба или плацебо в 1-й день с последующим наблюдением в течение 12 недель. В группе спесолимаба (n = 31) у 67,7 % пациентов наблюдали улучшение (1 – 3 балла), а у 32,3 % улучшение отсутствовало (4 – 5 баллов). В группе плацебо (n = 15) у 53,3 % пациентов наблюдали улучшение, а у 46,7 % улучшение отсутствовало. Показателя в 1 балл 15 (очень значительное улучшение) достигали 76,2 % продемонстрировавших улучшение пациентов, принимавших спесолимаб. Таким образом, лечение спесолимабом улучшило показатели JDA ОКВ у пациентов с обострением ГПП по сравнению с плацебо.

20 [000237] Хотя были описаны определенные аспекты и варианты осуществления изобретения, они были представлены лишь для примера, а не с целью ограничения объема изобретения. Действительно, описанные авторами новые способы и системы могут быть воплощены в разных других формах без отклонения от сущности изобретения. Прилагаемые пункты формулы изобретения и их эквиваленты имеют целью охват таких форм или модификаций 25 в пределах объема и сущности изобретения.

[000238] Все патенты и/или публикации, включая журнальные статьи, приведенные в этом описании, прямо включены путем ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту 5 двух внутривенных (i.v.) доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
2. Способ лечения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ 10 включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
3. Способ уменьшения или ослабления признаков и симптомов фазы 15 резкого обострения ГПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
4. Способ уменьшения тяжести и длительности симптомов ГПП, причем 20 вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
5. Способ лечения поражения кожи, связанного с ГПП, причем 25 вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
6. Способ профилактики рецидива обострений ГПП у пациента, причем 30 вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.
7. Способ уменьшения боли по меньшей мере на 10 % у пациента с ГПП, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух

внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

5 8. Способ улучшения качества жизни по меньшей мере на 10 % у пациента с симптомами ГПП от умеренных до тяжелых, причем вышеупомянутый способ включает введение пациенту двух внутривенных доз по 900 мг антитела против IL-36R; причем вторую дозу вводят меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10 9. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA).

15 10. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул.

20 11. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул перед введением первой внутривенной дозы.

25 12. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул после введения первой внутривенной дозы.

30 13. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент имеет общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул до и после введения первой внутривенной дозы.

14. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем вторую дозу вводят после 1-й недели, но не позднее, чем через 2 недели со времени первой дозы.

15. Способ лечения а ГПП пациент с баллом  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку образования пустул по подшкале GPPGA у пациента, и если балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

10

16. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA), причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку общего балла по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

15

17. Способ лечения ГПП у пациента, имеющего общий балл  $\geq 2$  согласно общей оценке ГПП врачом (GPPGA) и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул, причем вышеупомянутый способ включает следующие этапы: (а) введение пациенту первой внутривенной (i.v.) дозы 900 мг антитела против IL-36R; (б) оценку балльных показателей по шкале GPPGA у пациента, и если общий балл  $\geq 2$  по шкале GPPGA и балл  $\geq 2$  по подшкале GPPGA для оценки образования пустул у пациента сохраняется после 1-й недели со времени первой дозы, то введение пациенту второй дозы 900 мг (i.v.) спесолимаба меньше чем через 2 недели после первой дозы.

20

25

18. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем необязательно вводят третью внутривенную дозу 900 мг антитела против IL-36R через 2-12 недель после второй внутривенной дозы.

30

19. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем введение двух доз позволяет достичь одного или нескольких из следующих результатов:

5 (а) 0 баллов по подшкале образования пустул общей оценки генерализованного пустулезного псориаза врачом (GPPGA) за одну неделю после введения второй внутривенной дозы;

(б) общий балл 0 или 1 по шкале GPPGA за одну неделю после введения второй внутривенной дозы; и/или

(в) снижение максимальных титров АКЛ через 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

10

20. Способ по п. 19, причем результаты сохраняются по меньшей мере до 12 недель после введения второй внутривенной дозы.

15

21. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем способ также включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела против IL-36R одной или несколькими подкожными дозами после последней введенной внутривенной дозы.

20

22. Способ по п. 21, причем каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг вышеупомянутого антитела против IL-36R.

25

23. Способ по п. 22, причем пациенту вводят 1, 2, 3 или более подкожных доз, причем первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

30

24. Способ по п. 23, причем первую подкожную дозу вводят с интервалом от 2 до 8 недель, от 4 до 6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель после последней внутривенной дозы, и последующие подкожные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель после первой подкожной дозы.

25. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем пациент остается в клинической ремиссии, которую измеряют по общему баллу 0 или 1 по шкале

GPPGA в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48, 60 или 72 недель после последней внутривенной или подкожной дозы.

26. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

27. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

I. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

II. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

III. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
5 CDR3).

IV. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
10 CDR3).

V. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
15 CDR3).

VI. а) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-  
20 CDR3).

30

28. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

(I) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

(IX) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

29. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антитело против IL-36R включает:

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

IV. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

V. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

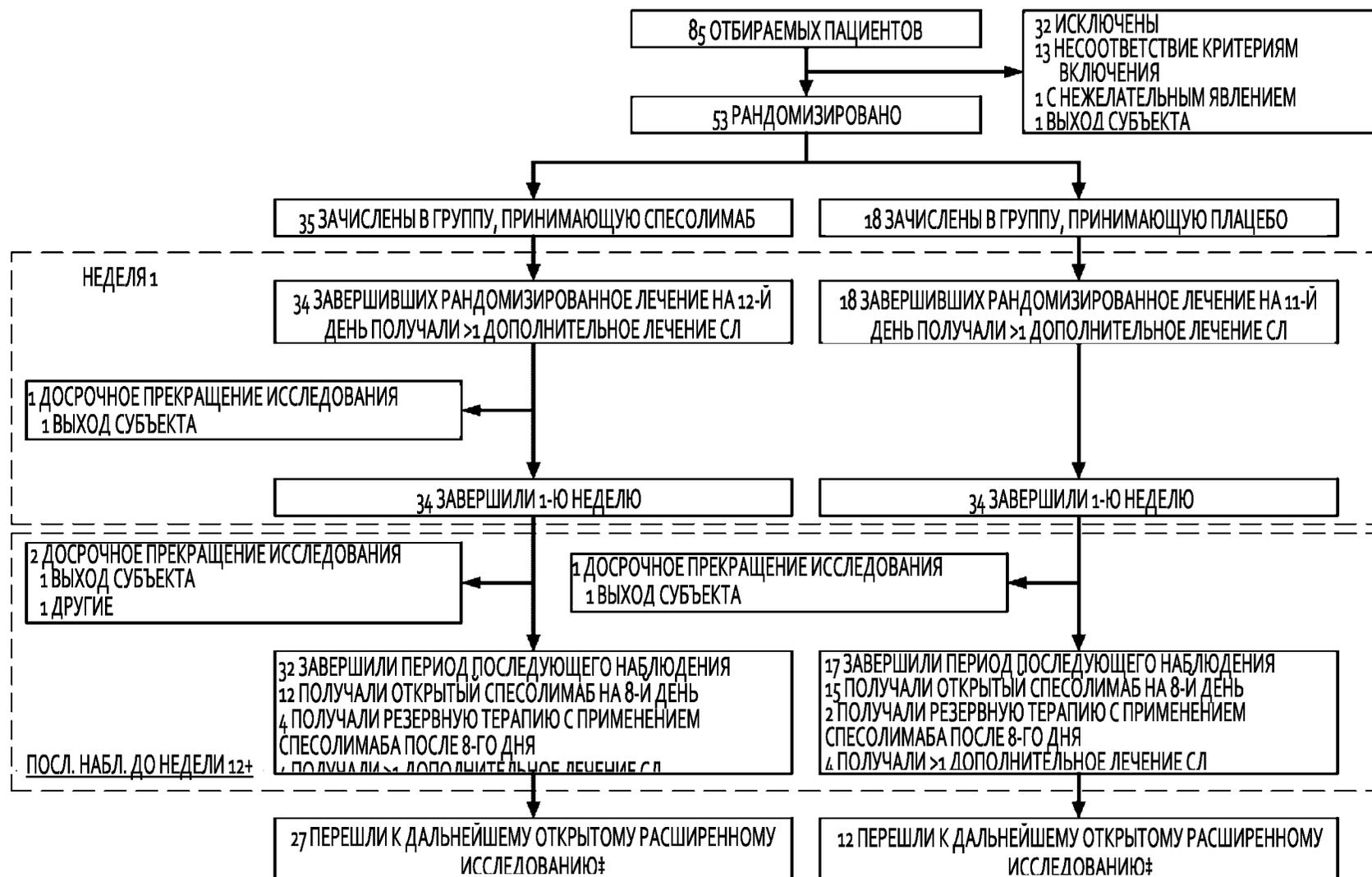
VI. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

VII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

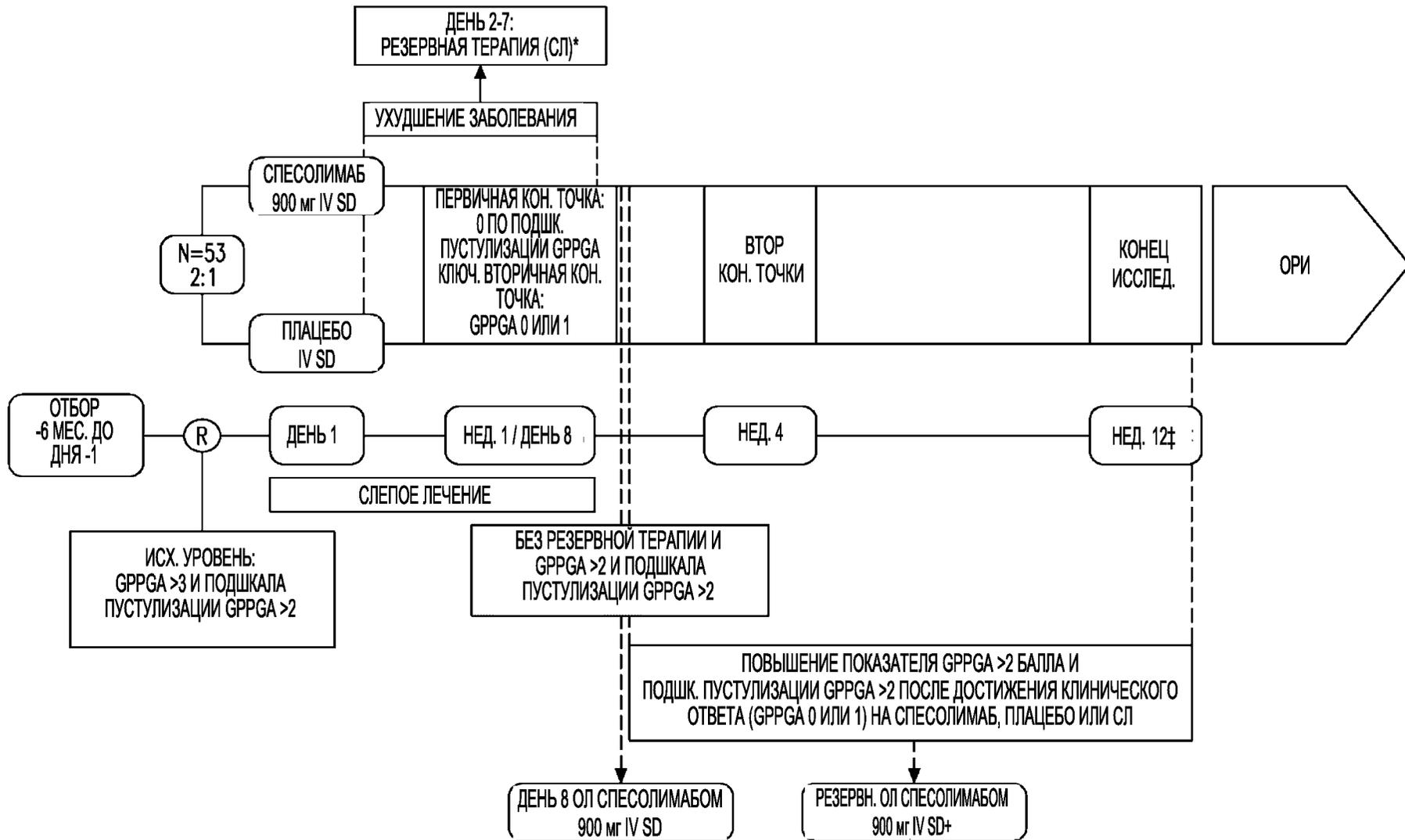
VIII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

IX. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

30. Способ по одному из предыдущих пунктов, причем антителом против IL-36R является спесолимаб.

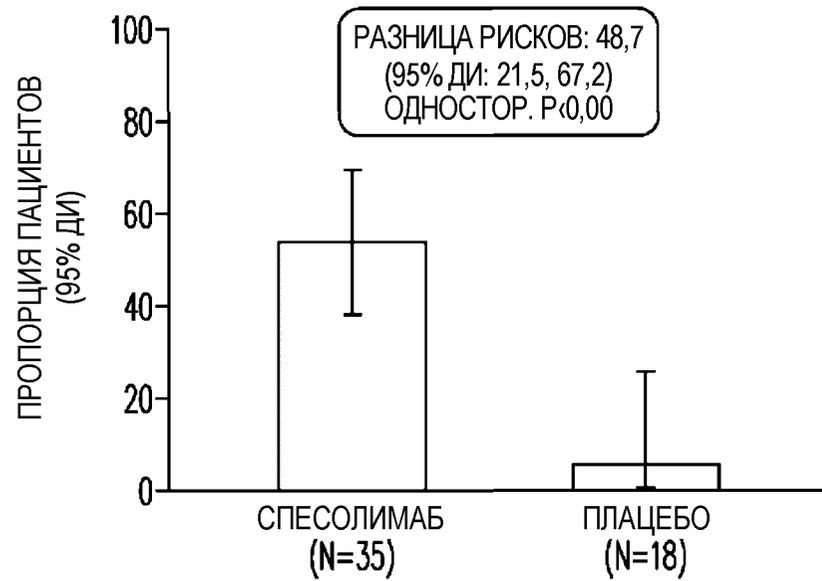


ФИГ. 1



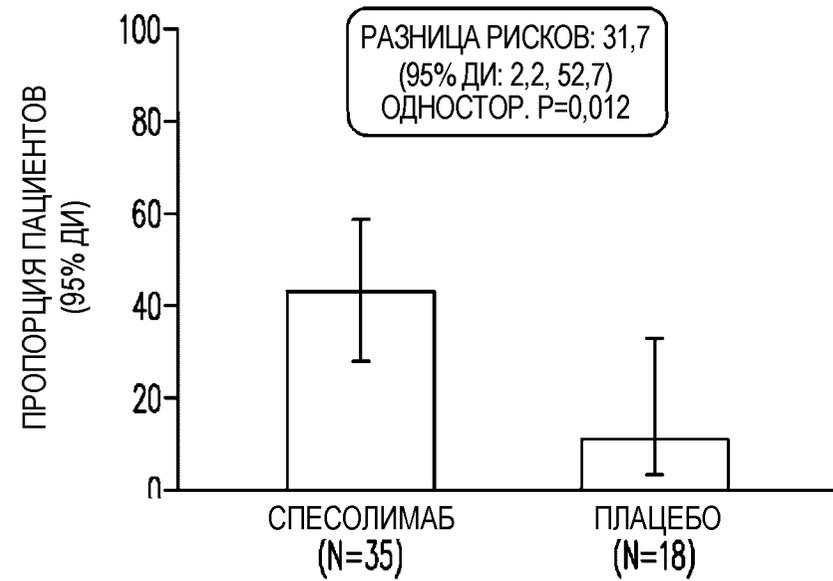
ФИГ. 2

0 ПО ПОДШКАЛЕ ПУСТУЛИЗАЦИИ GPPGA НА 1-Й НЕДЕЛЕ

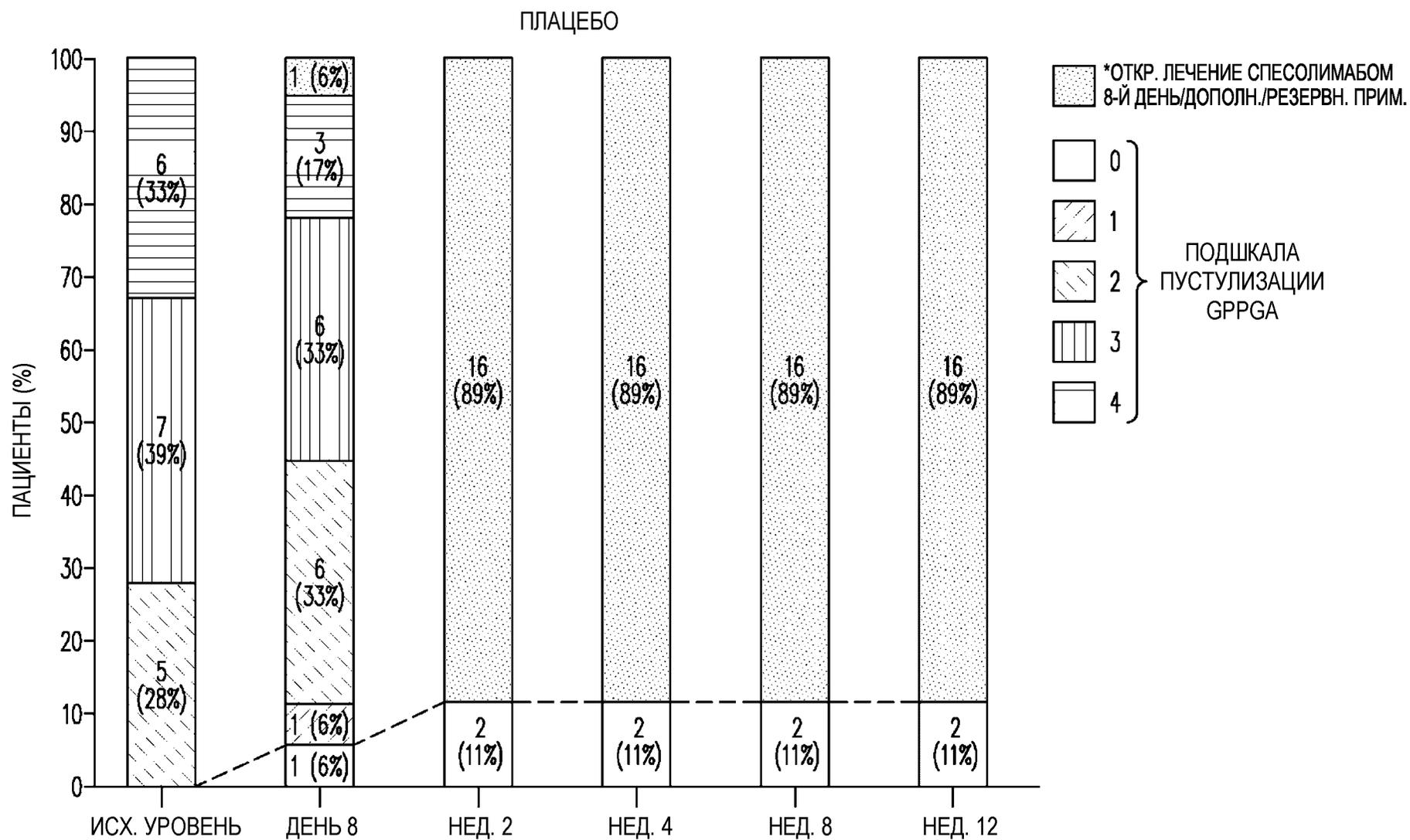


ФИГ. 3А

ПОКАЗАТЕЛЬ GPPGA 0 ИЛИ 1 НА 1-Й НЕДЕЛЕ

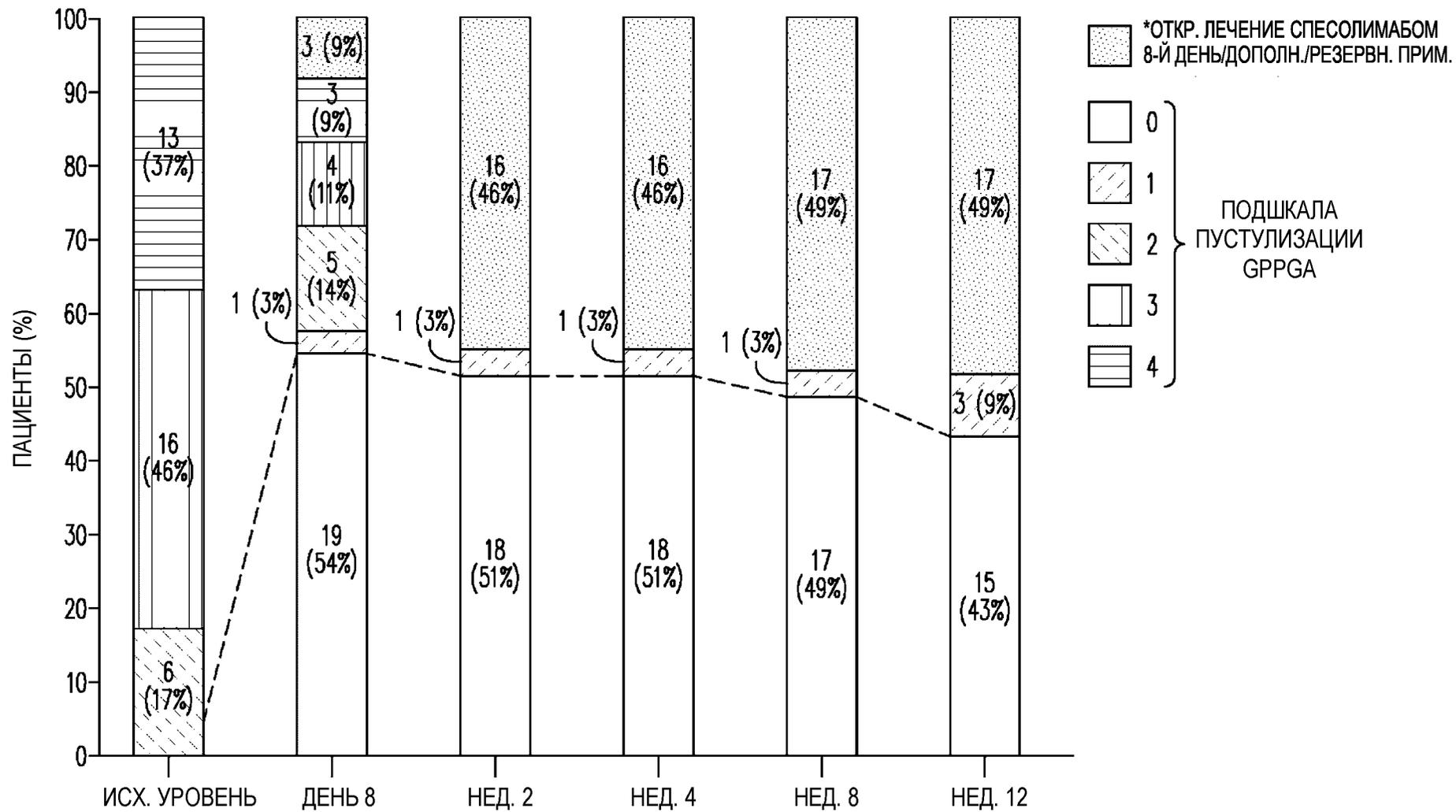


ФИГ. 3В

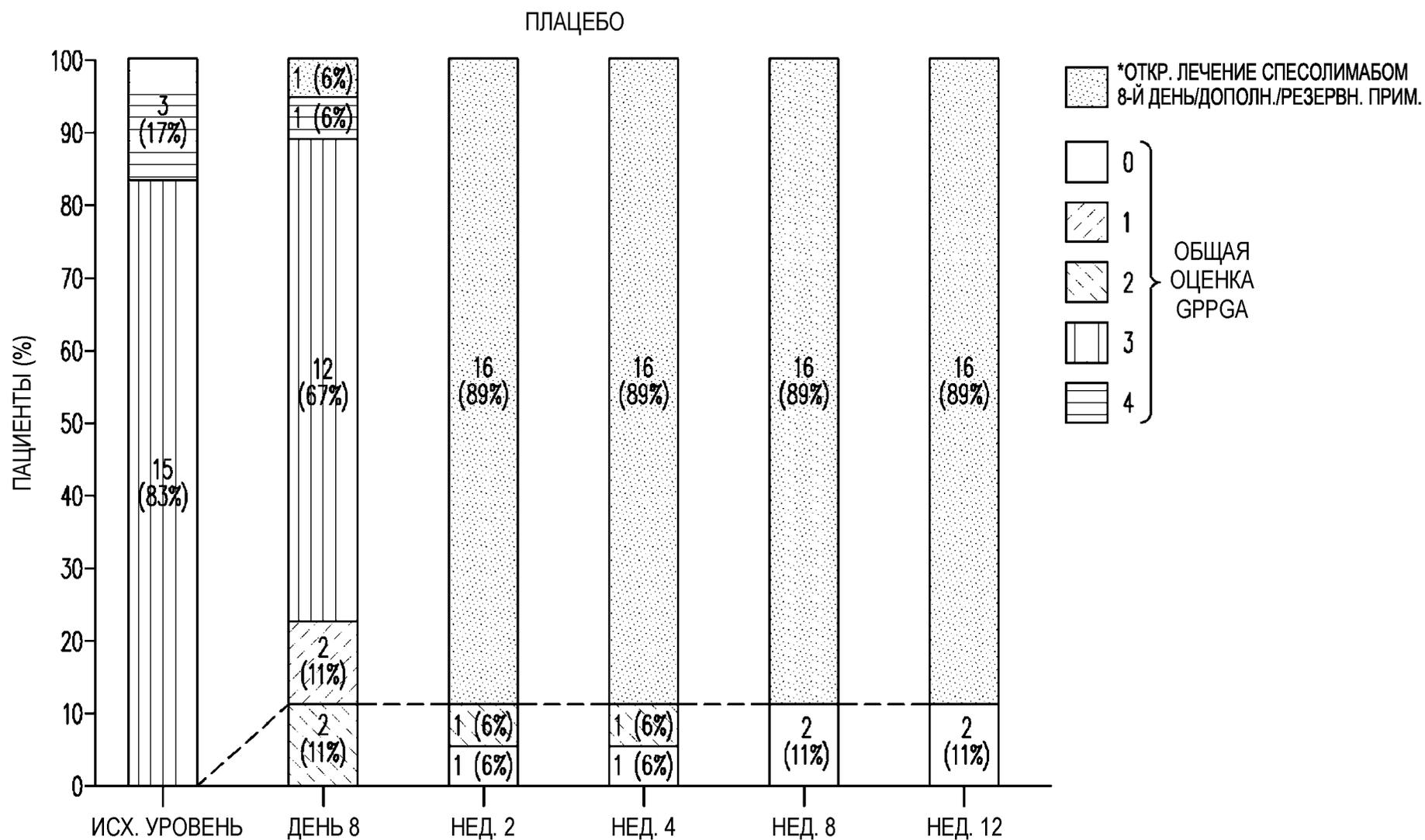


ФИГ. 4А

## СПЕСОЛИМАБ

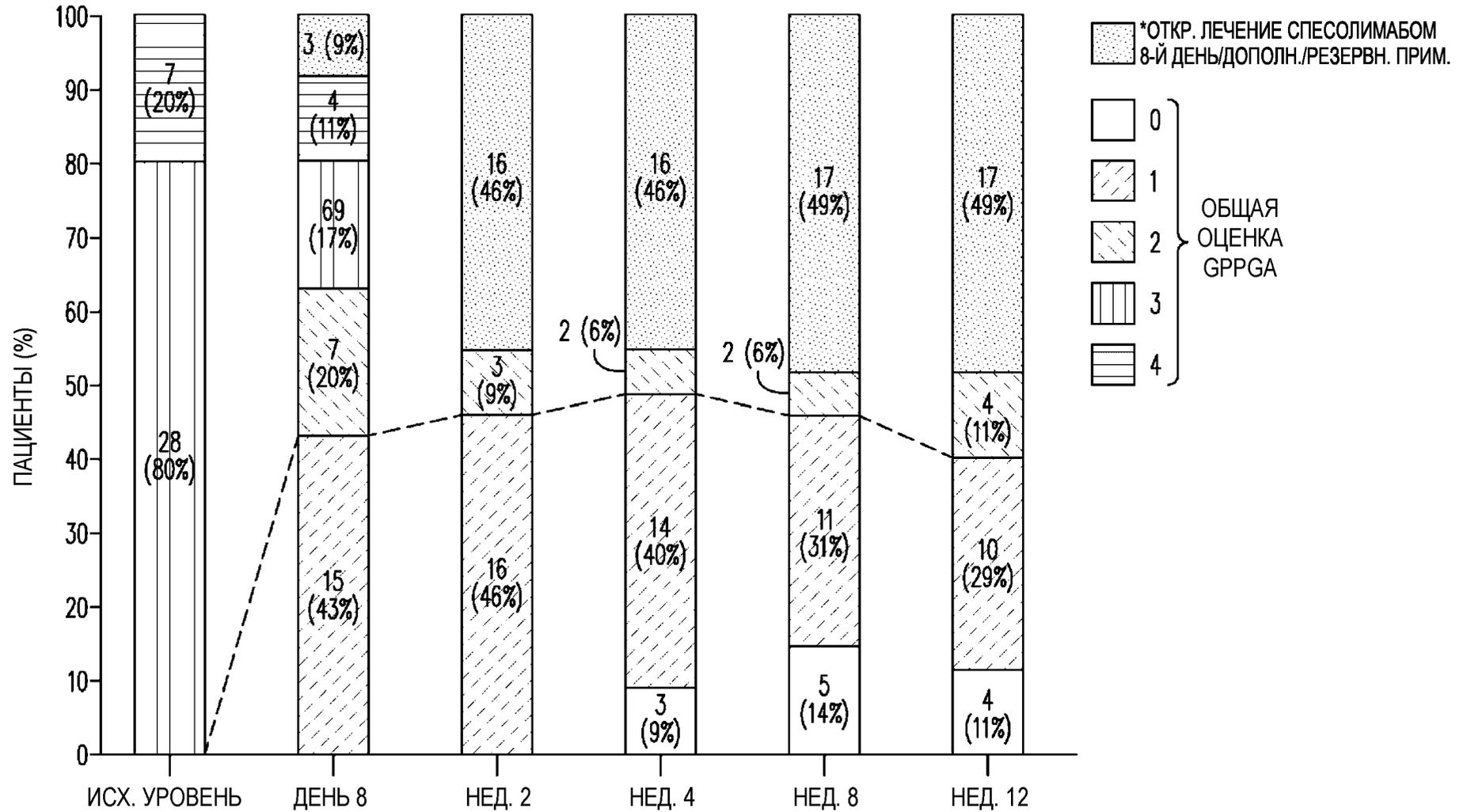


ФИГ. 4В



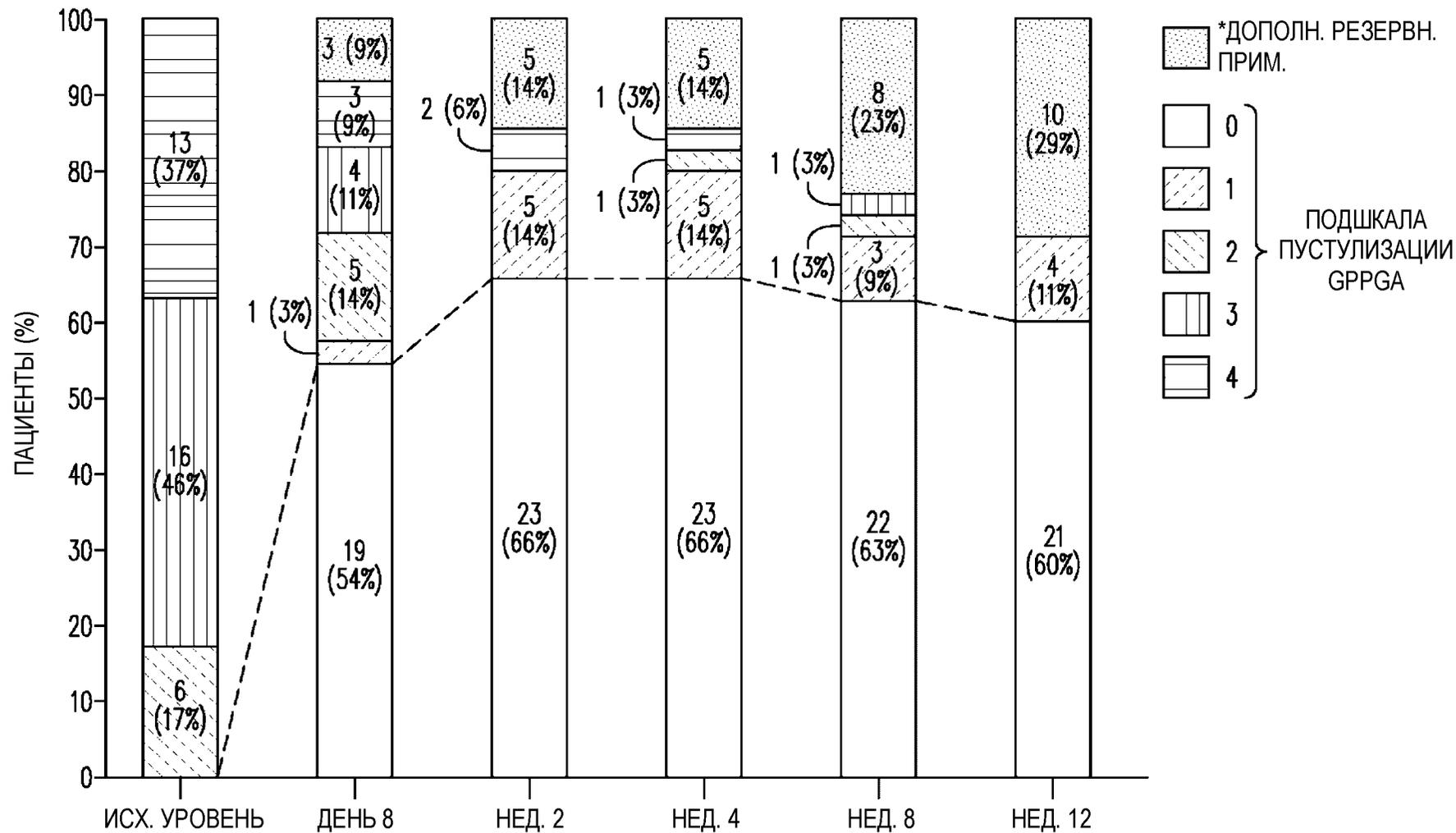
ФИГ. 5А

## СПЕСОЛИМАБ



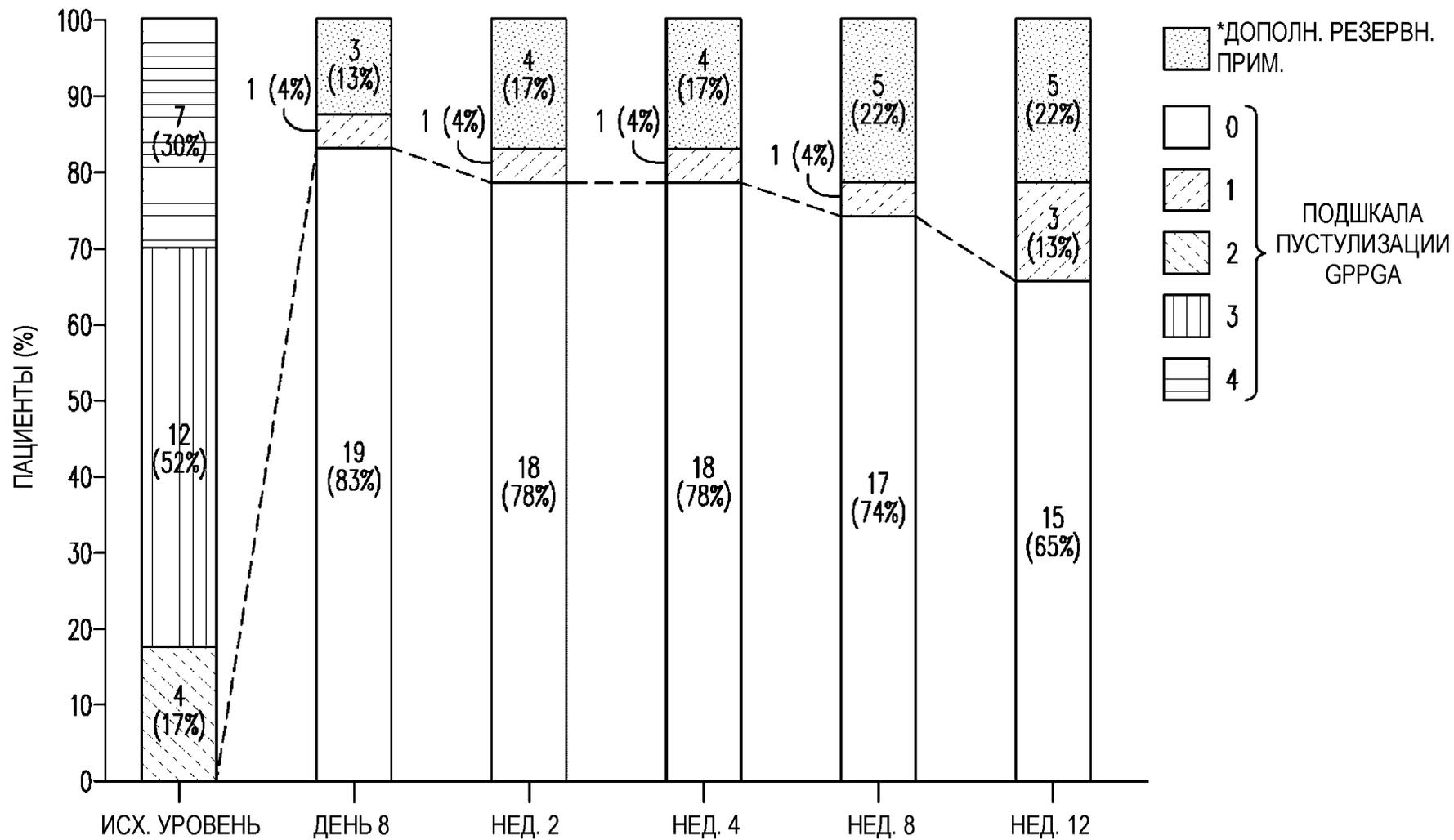
ФИГ. 5В

## СПЕСОЛИМАБ РАНДОМИЗИРОВАННО ВСЕ (N=35)



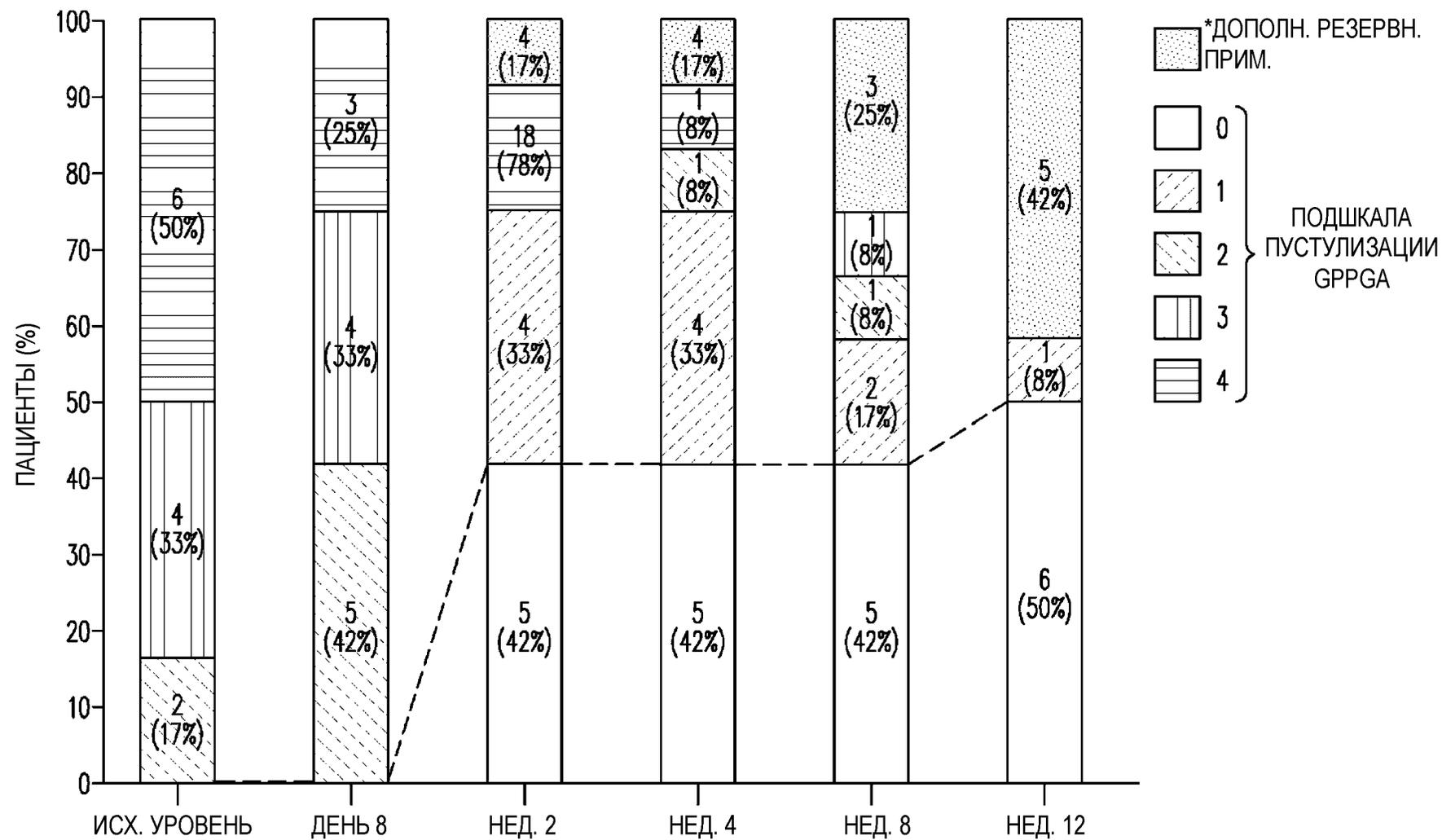
ФИГ. 6А

## СПЕСОЛИМАБ РАНОМ. ТОЛЬКО ОДНОКРАТНАЯ ДОЗА 900 мг (N=23)



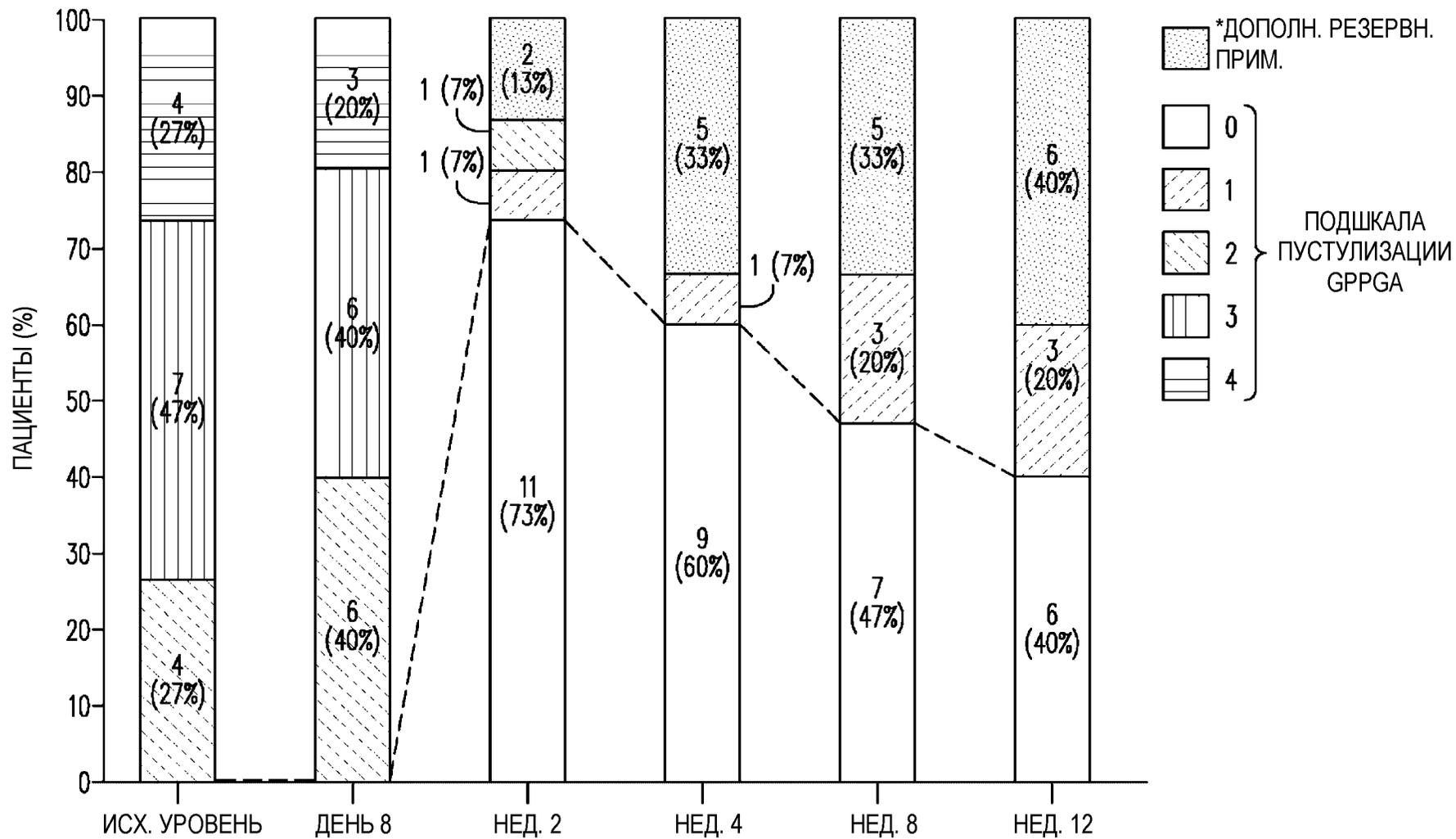
ФИГ. 6В

## СПЕСОЛИМАБ РАНДОМ. ОДНОКР. 900 мг + ОТКРЫТАЯ ДОЗА СПЕСОЛИМАБА, 8-Й ДЕНЬ (N=12)



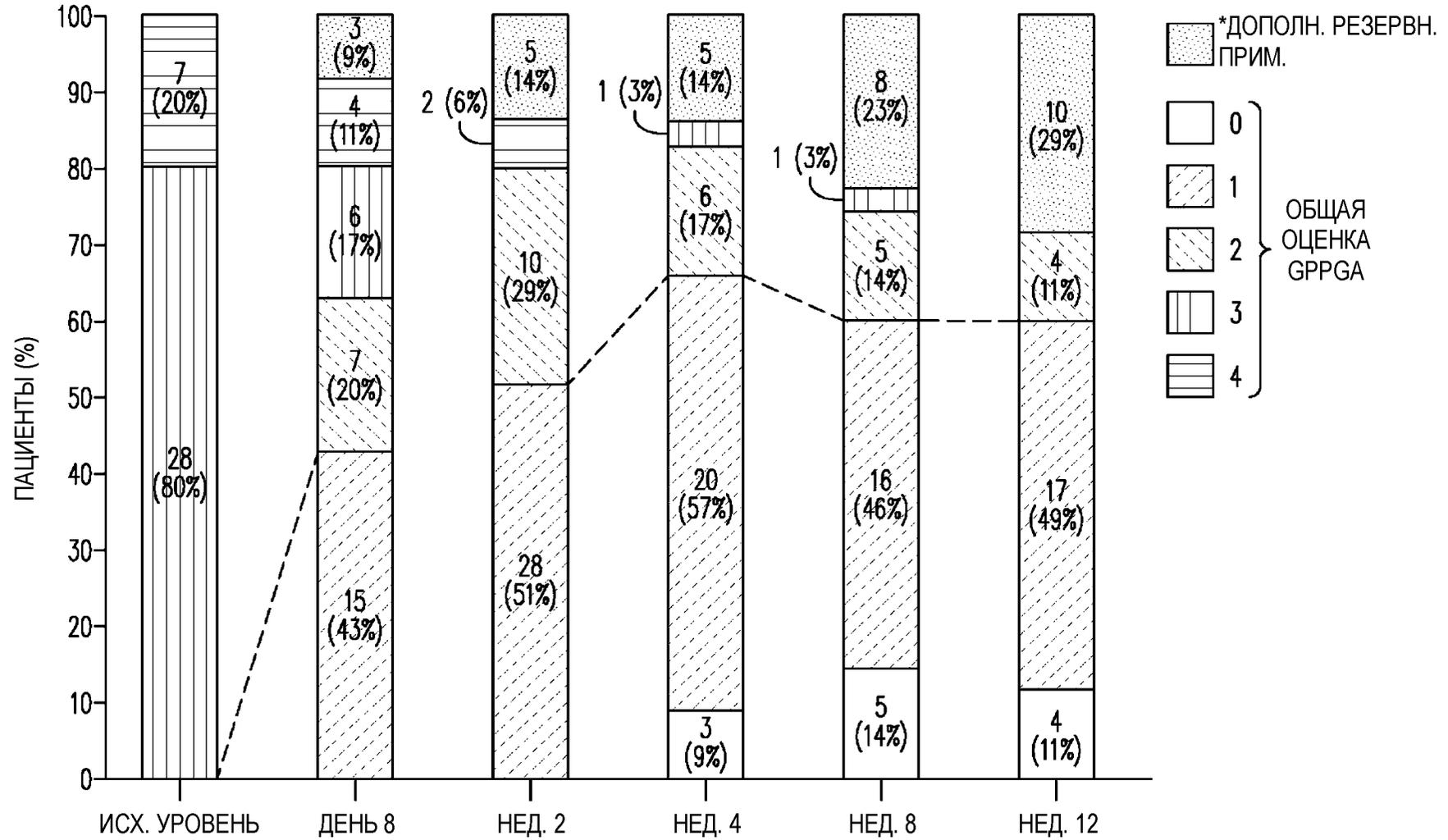
ФИГ. 6С

ПЛАЦЕБО РАНДОМ. + ОТКРЫТАЯ ДОЗА СПЕСОЛИМАБА, 8-Й ДЕНЬ (N=15)



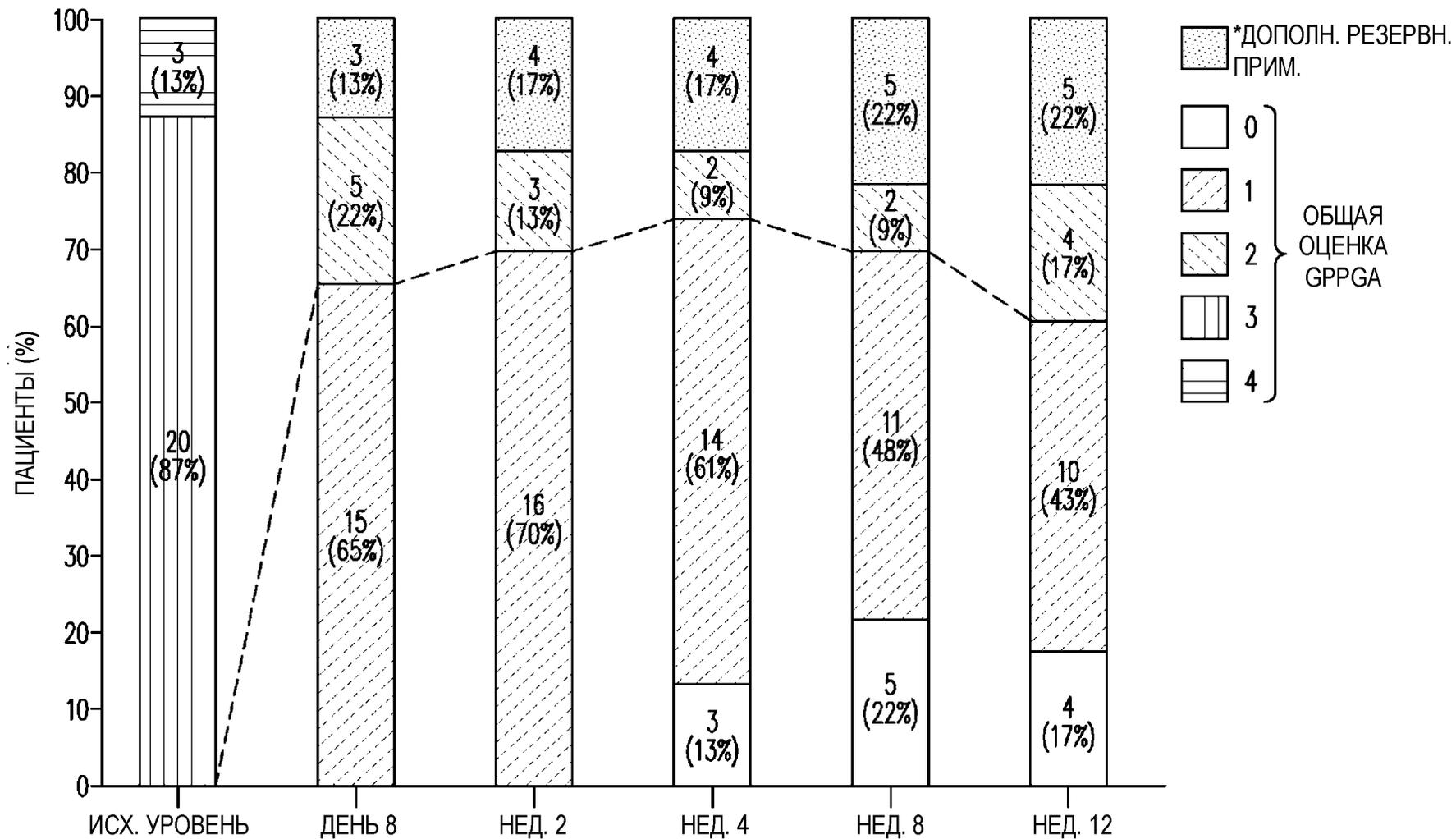
ФИГ. 6D

## СПЕСОЛИМАБ РАНДОМИЗИРОВАННО ВСЕ (N=35)



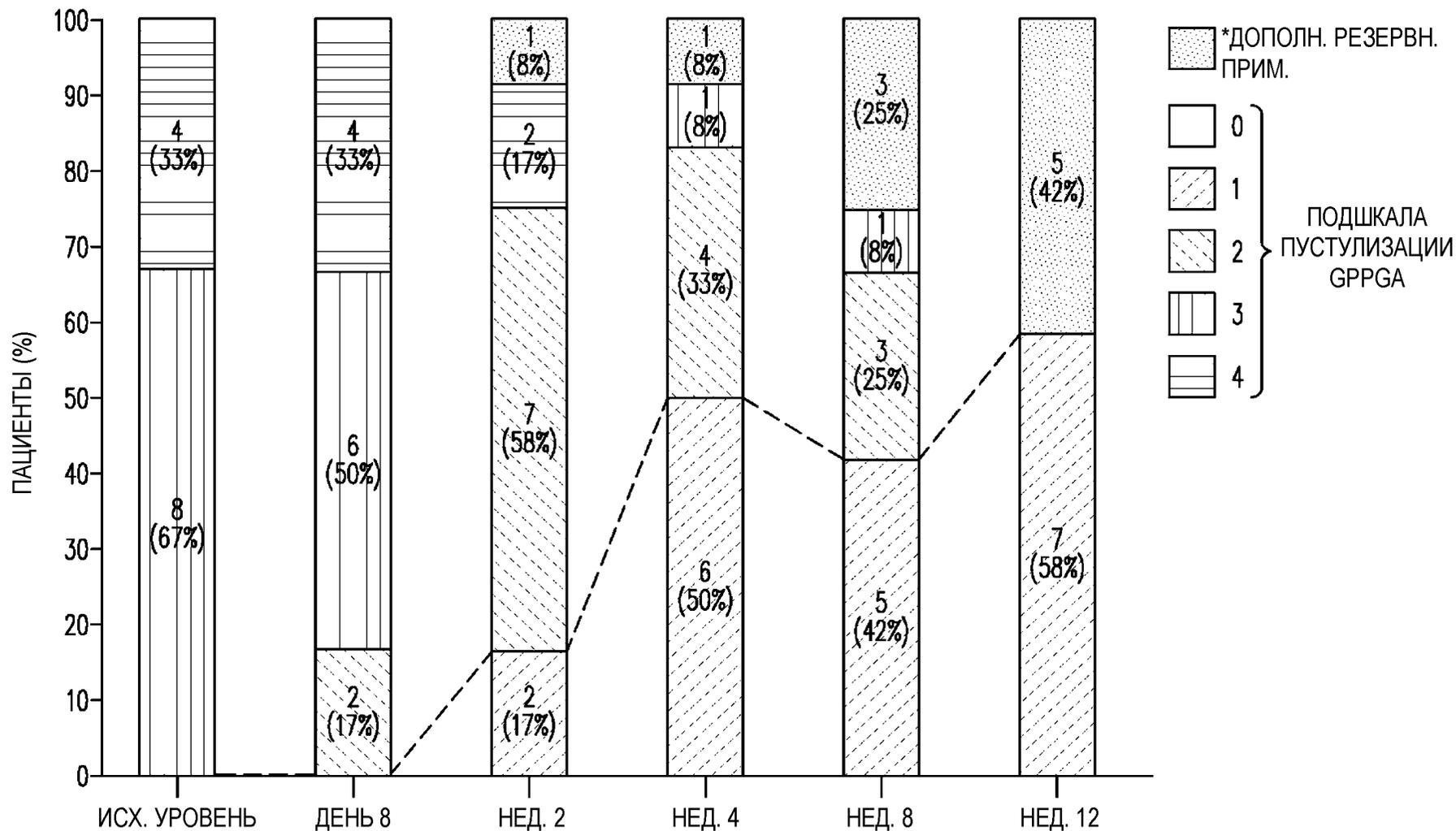
ФИГ. 7А

## СПЕСОЛИМАБ РАНДОМИЗ. ТОЛЬКО ОДНОКРАТНАЯ ДОЗА 900 мг (N=23)



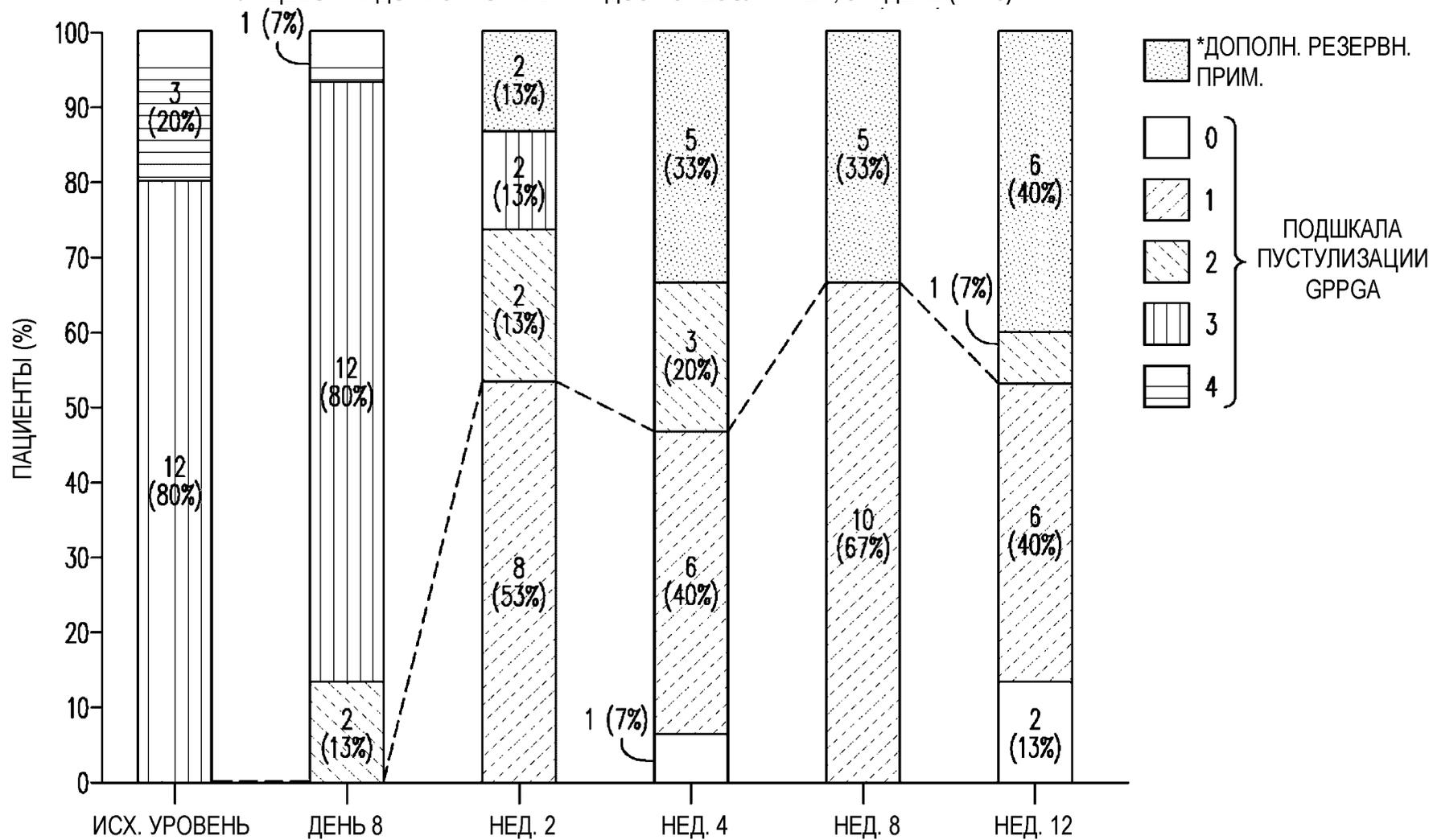
ФИГ. 7В

СПЕСОЛИМАБ РАНДОМИЗ. 900 мг ОДНОКР. + ОТКРЫТАЯ ДОЗА СПЕСОЛИМАБА, 8-Й ДЕНЬ (N=12)

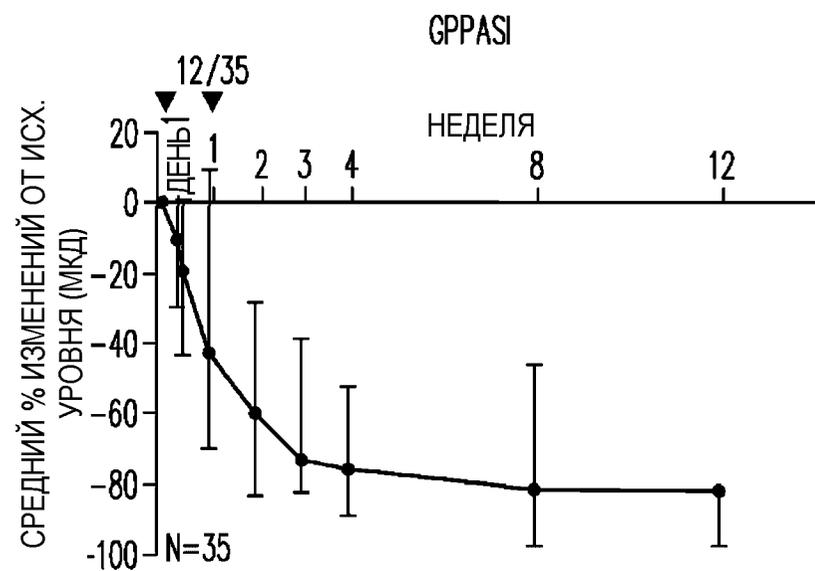


ФИГ. 7С

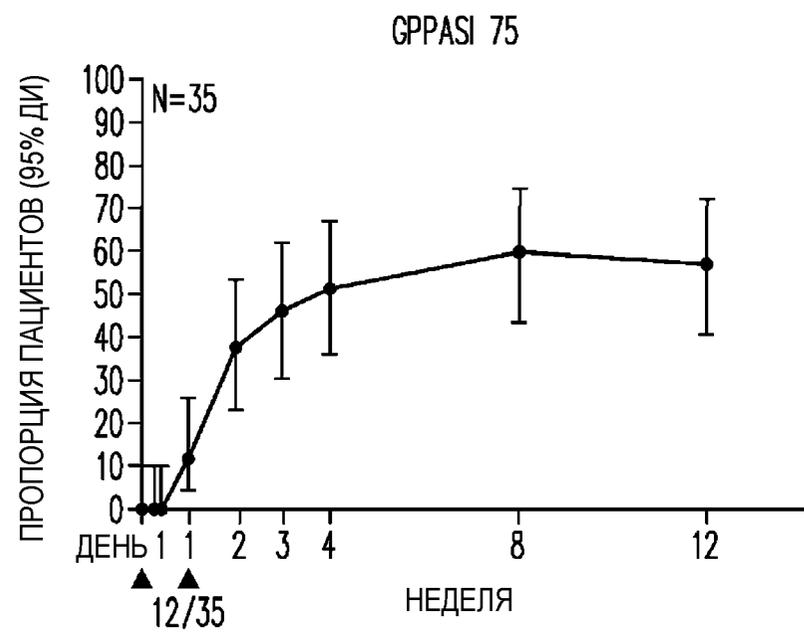
ПЛАЦЕБО РАНДОМИЗ. + ОТКРЫТАЯ ДОЗА СПЕСОЛИМАБА, 8-Й ДЕНЬ (N=15)



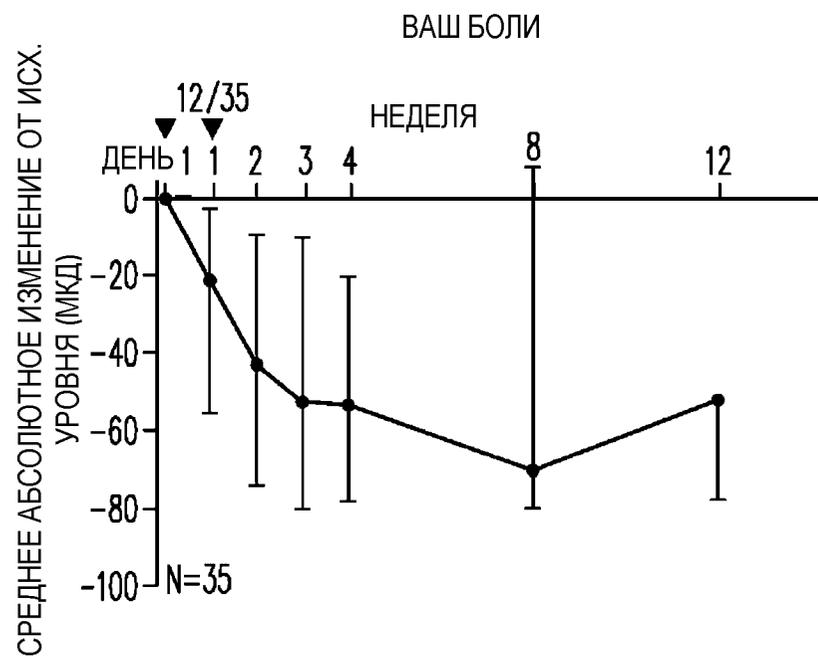
ФИГ. 7D



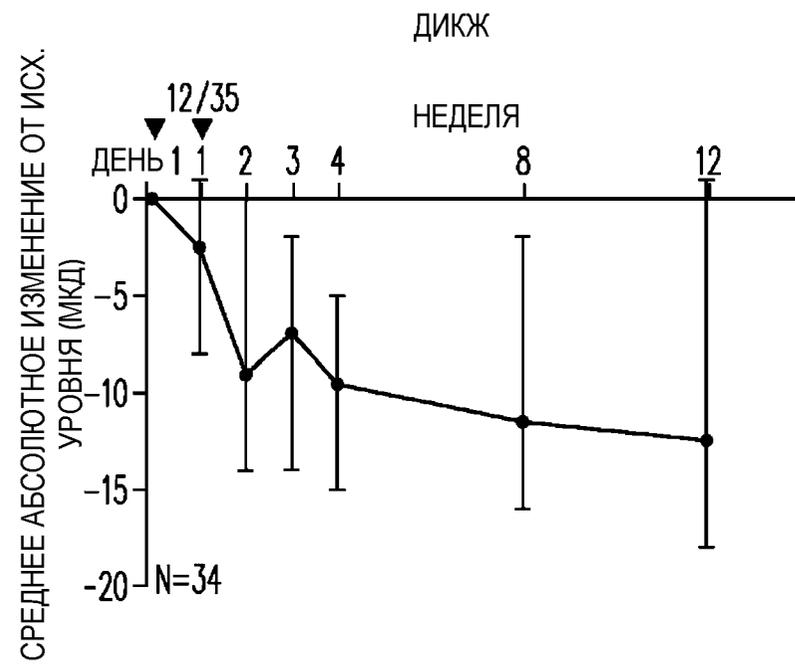
ФИГ. 8А



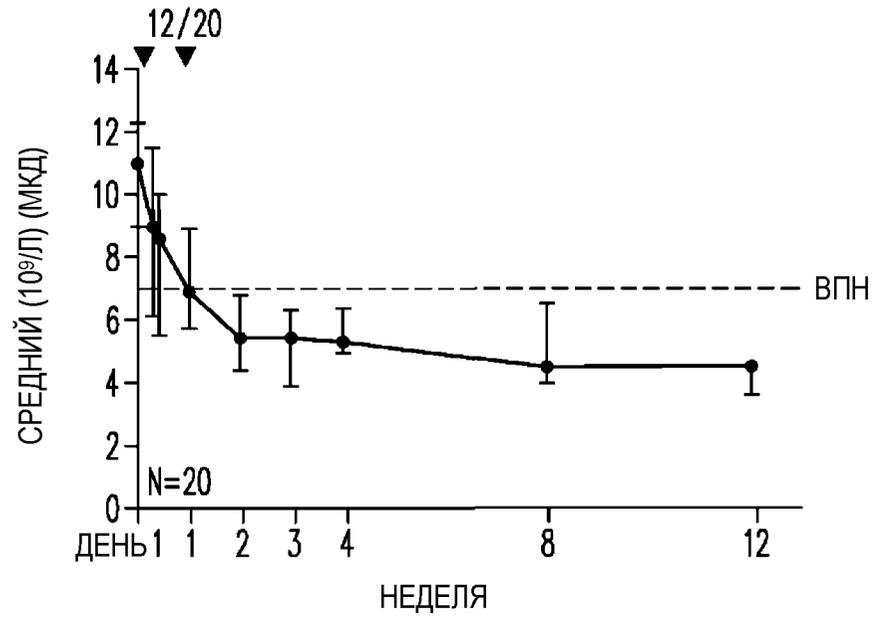
ФИГ. 8В



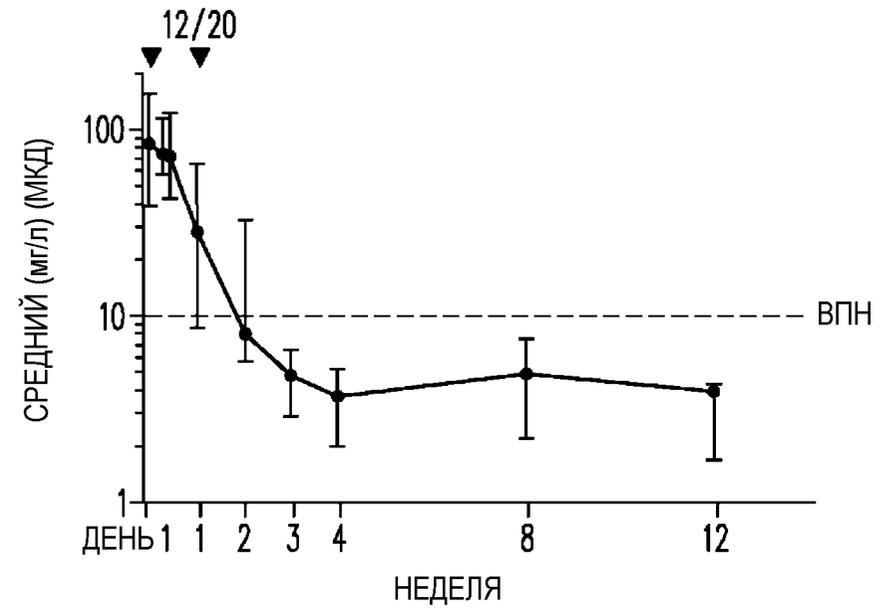
ФИГ. 8С



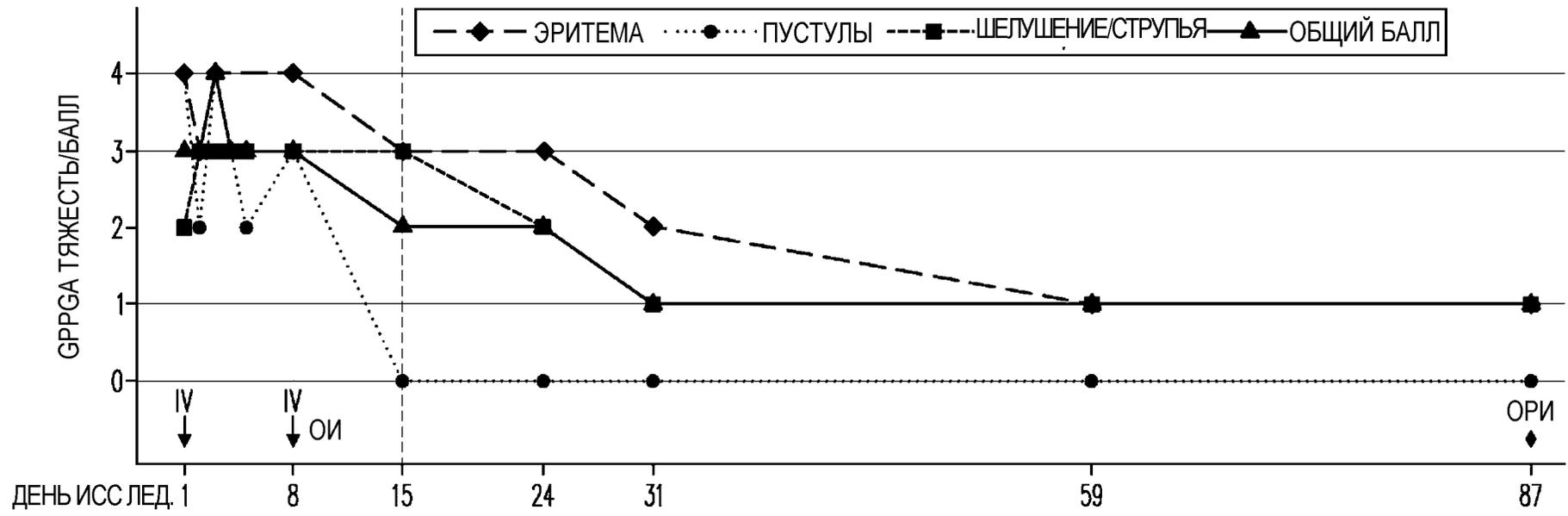
ФИГ. 8D



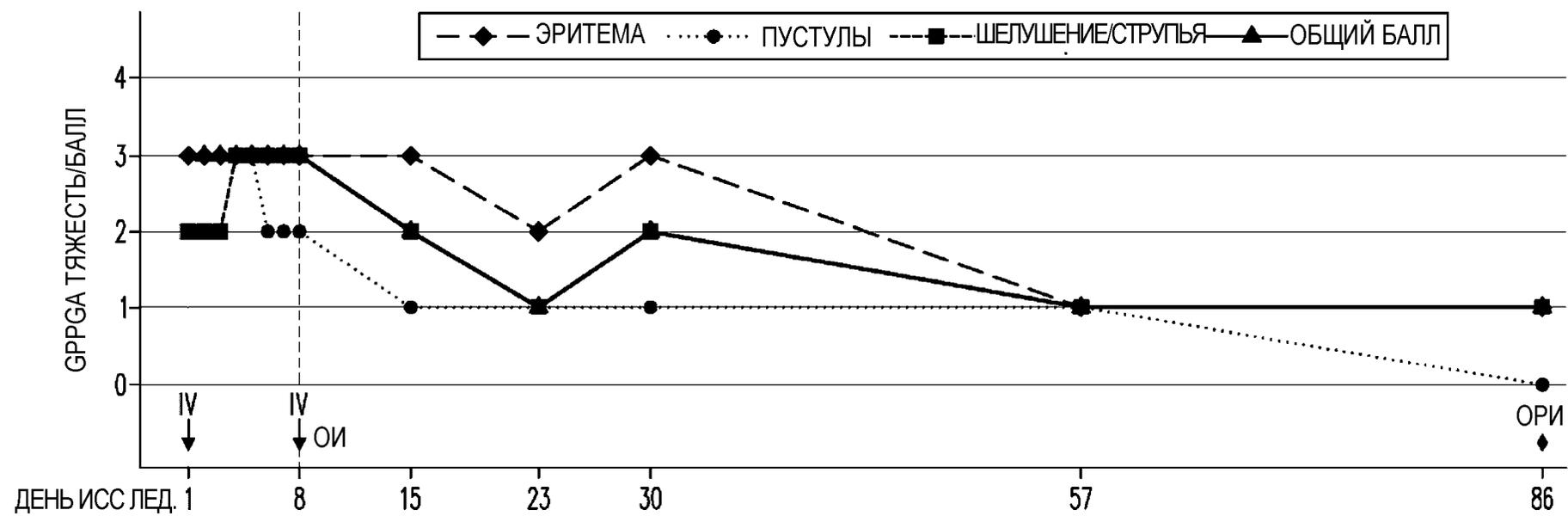
ФИГ. 8Е



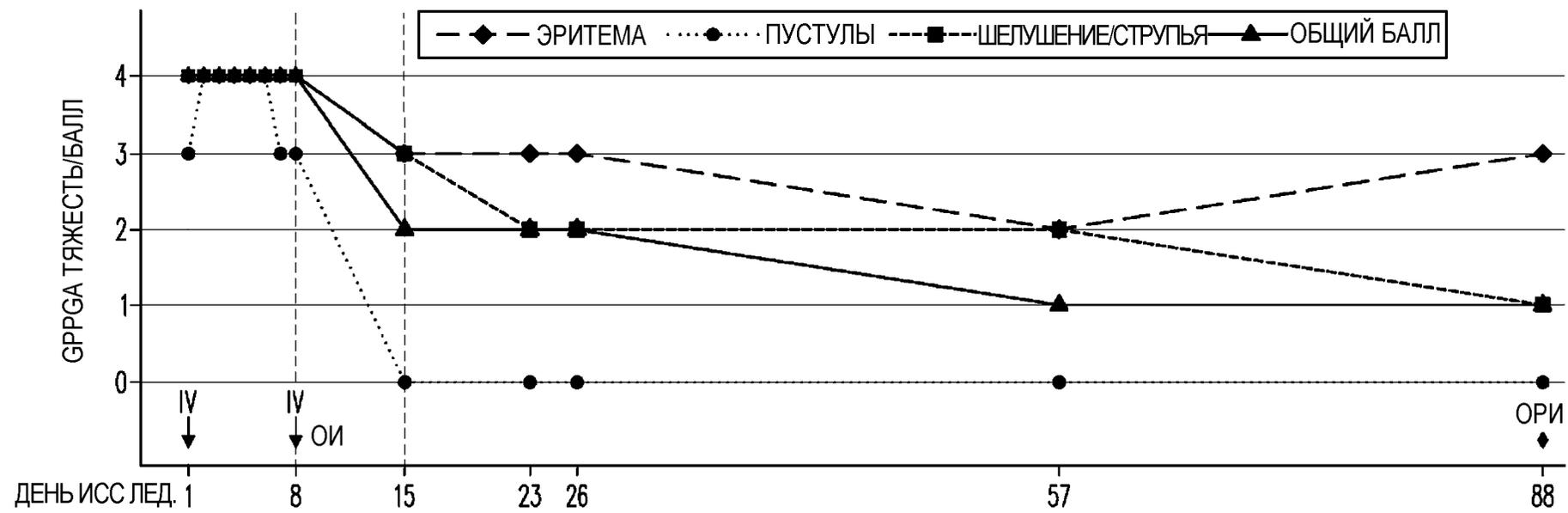
ФИГ. 8F



ФИГ. 9А



ФИГ. 9В

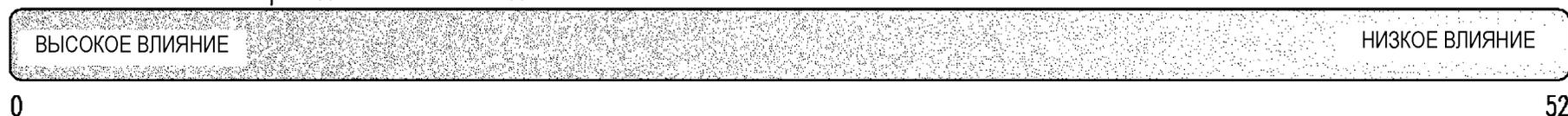


ФИГ. 9С

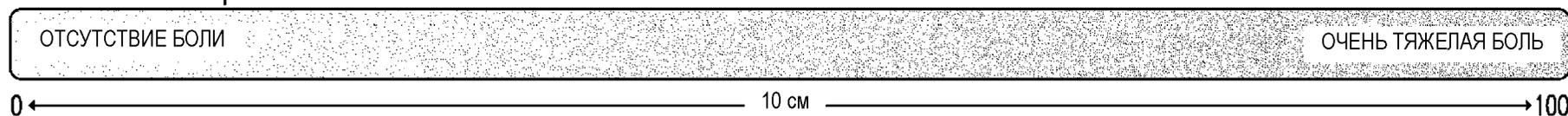
- ШСП
- 4-ПУНКТОВАЯ ШКАЛА
  - ИЗМЕРЕНИЯ ТЯЖЕСТИ БОЛИ, ПОКРАСНЕНИЯ, ЗУДА И ЖЖЕНИЯ
  - ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ КАЖДОГО ОТВЕТА; МАКСИМУМ 16



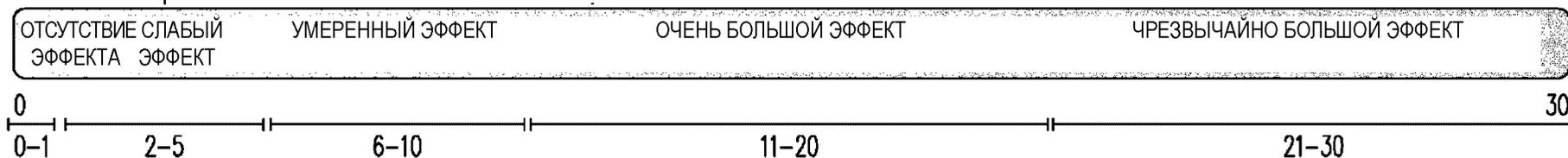
- ШКАЛА ФАСИТ-УТОМЛЕНИЕ
- 13-ПУНКТОВАЯ ШКАЛА
  - ИЗМЕРЕНИЕ СООБЩАЕМОГО ПАЦИЕНТОМ УТОМЛЕНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ПОВСЕДНЕВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ФУНКЦИИ
  - ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ КАЖДОГО ОТВЕТА; МАКСИМУМ 52



- ВАШ БОЛИ
- ИЗМЕРЕНИЕ ТЯЖЕСТИ БОЛИ
  - БАЛЛ ОПРЕДЕЛЯЮТ ПУТЕМ ИЗМЕРЕНИЯ РАССТОЯНИЯ (мм) ПО ЛИНИИ МЕЖДУ КРАЙНЕЙ ТОЧКОЙ ОТСУТСТВИЯ БОЛИ И ОТМЕТКОЙ ПАЦИЕНТА



- ШКАЛА ДИКЖ
- 10-ПУНКТОВАЯ ШКАЛА
  - ОЦЕНКА ШЕСТИ ОБЛАСТЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ: СИМПТОМЫ И ОЩУЩЕНИЯ, ПОВСЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОТДЫХ, РАБОТА И УЧЕБА, ЛИЧНЫЕ ОТНОШЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ
  - ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ КАЖДОГО ОТВЕТА; МАКСИМУМ 30

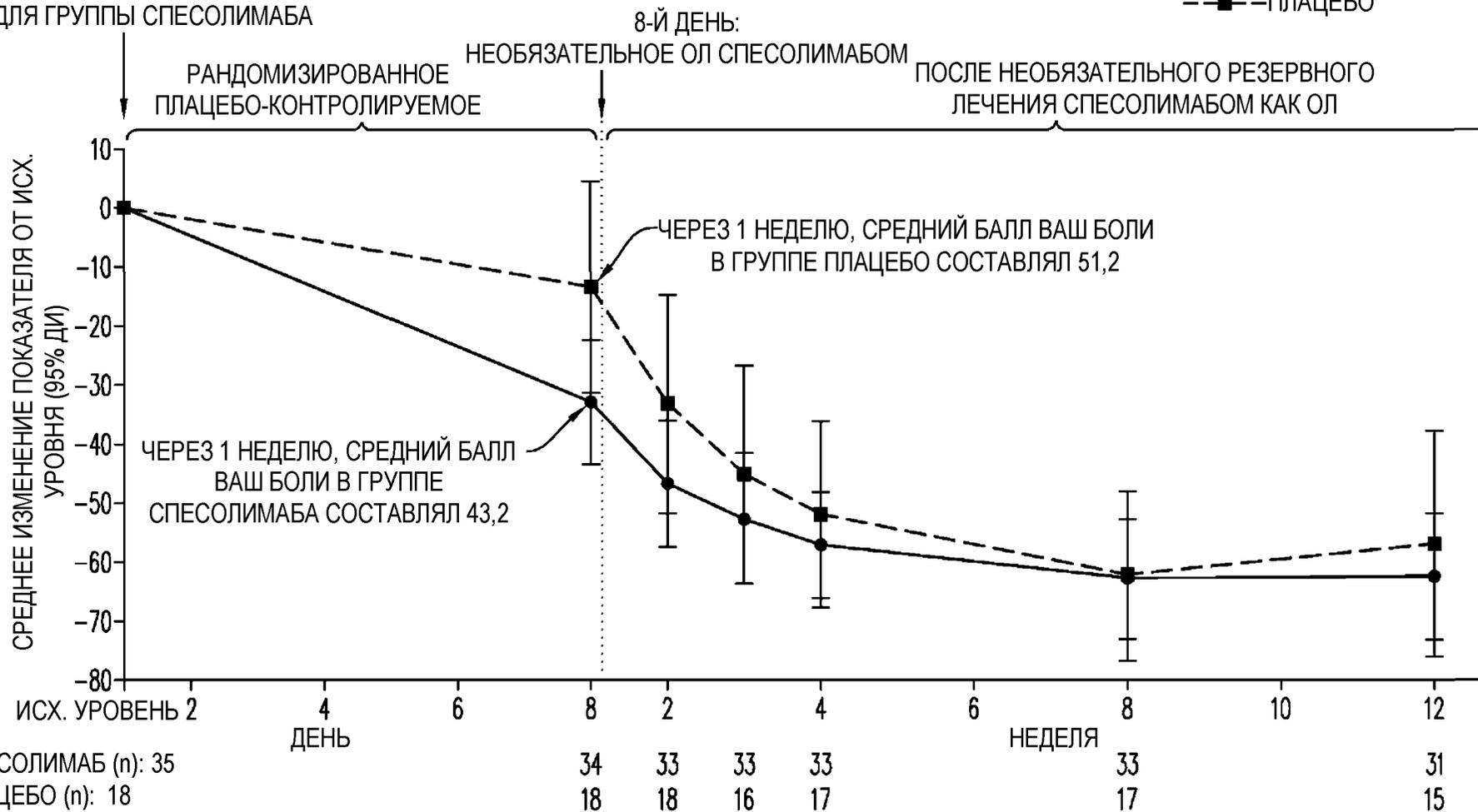


ФИГ. 10

ПОКАЗАТЕЛИ ВАШ БОЛИ НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ  
64.6 ДЛЯ ГРУППЫ ПЛАЦЕБО  
76.4 ДЛЯ ГРУППЫ СПЕСОЛИМАБА

ВАШ БОЛИ

—●— СПЕСОЛИМАБ 900 мг IV  
- -■- - ПЛАЦЕБО

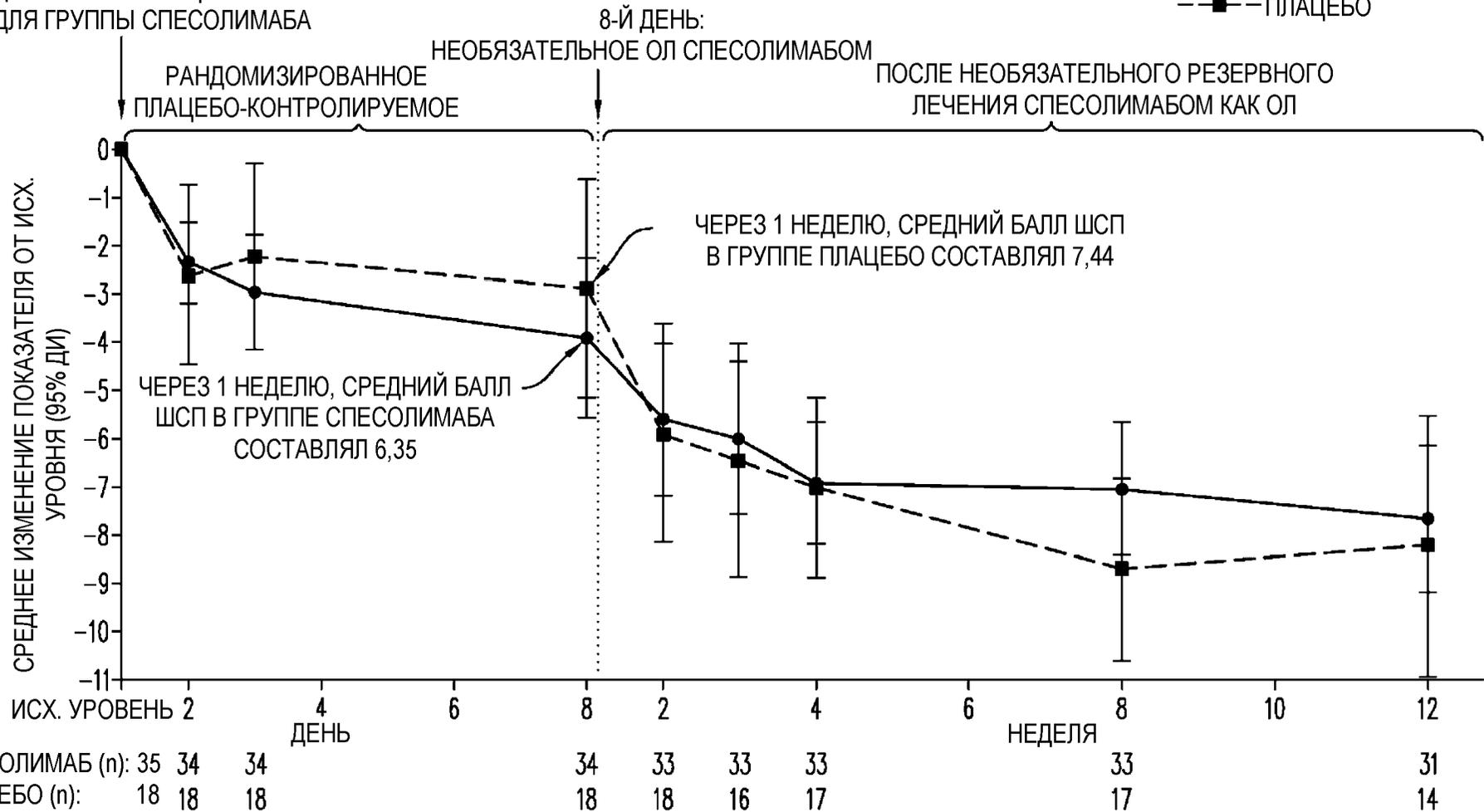


ФИГ. 11А

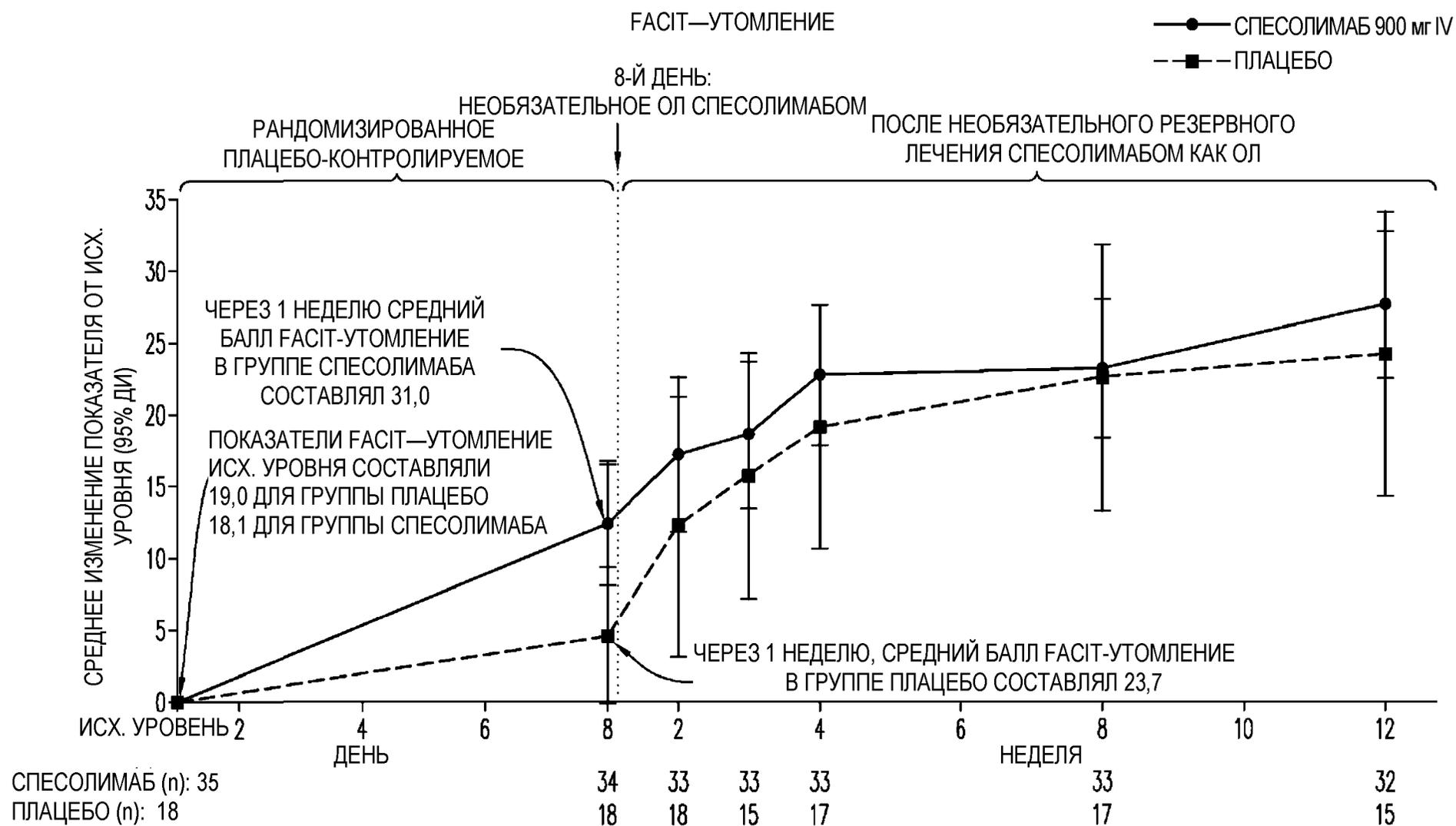
ПОКАЗАТЕЛИ ШСП ИСХОДНОГО УРОВНЯ  
 10,3 для группы ПЛАЦЕБО  
 10,4 для группы СПЕСОЛИМАБА

ШСП

● — СПЕСОЛИМАБ 900 мг IV  
 ■ — ПЛАЦЕБО



ФИГ. 11В

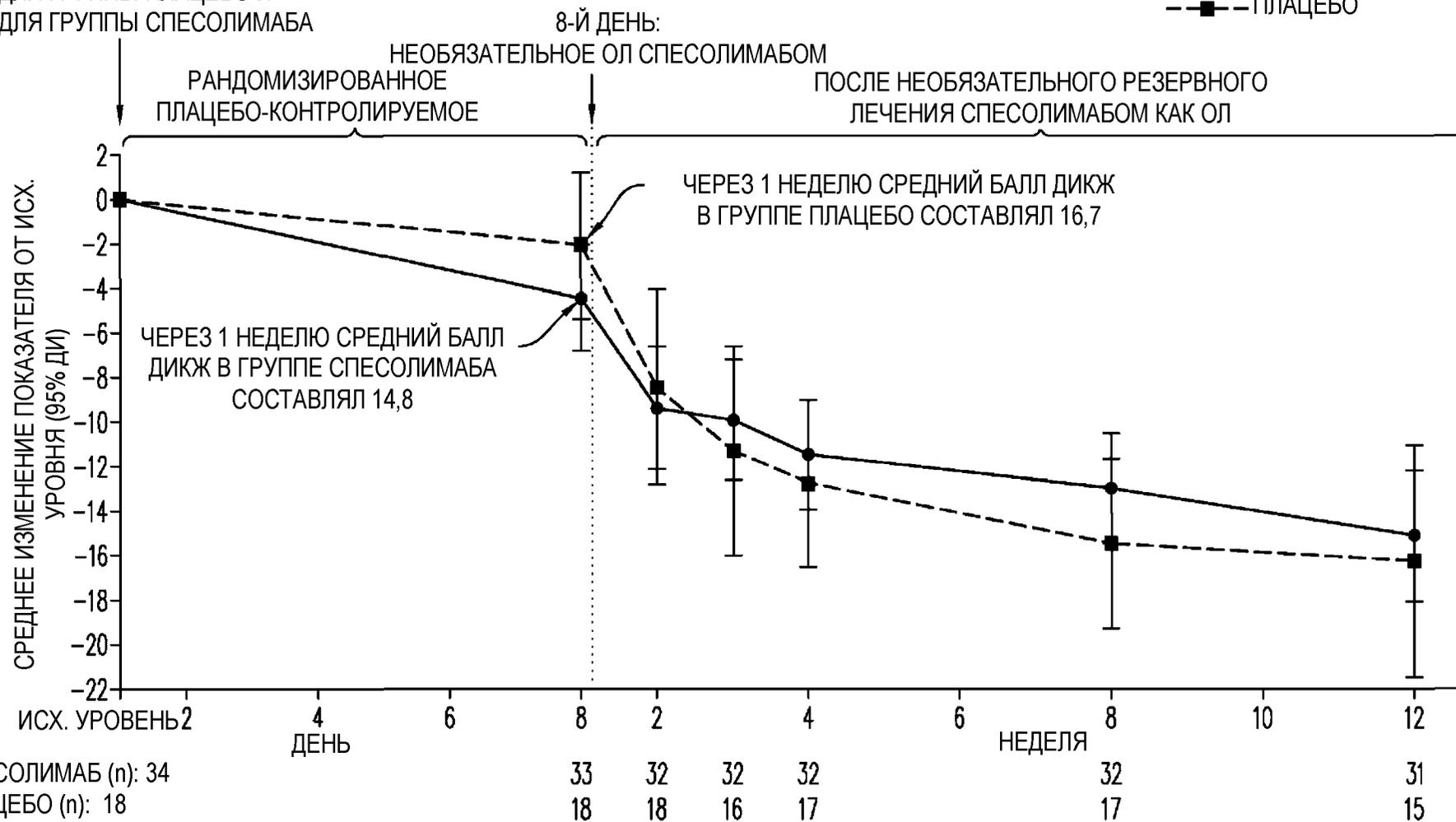


ФИГ. 11С

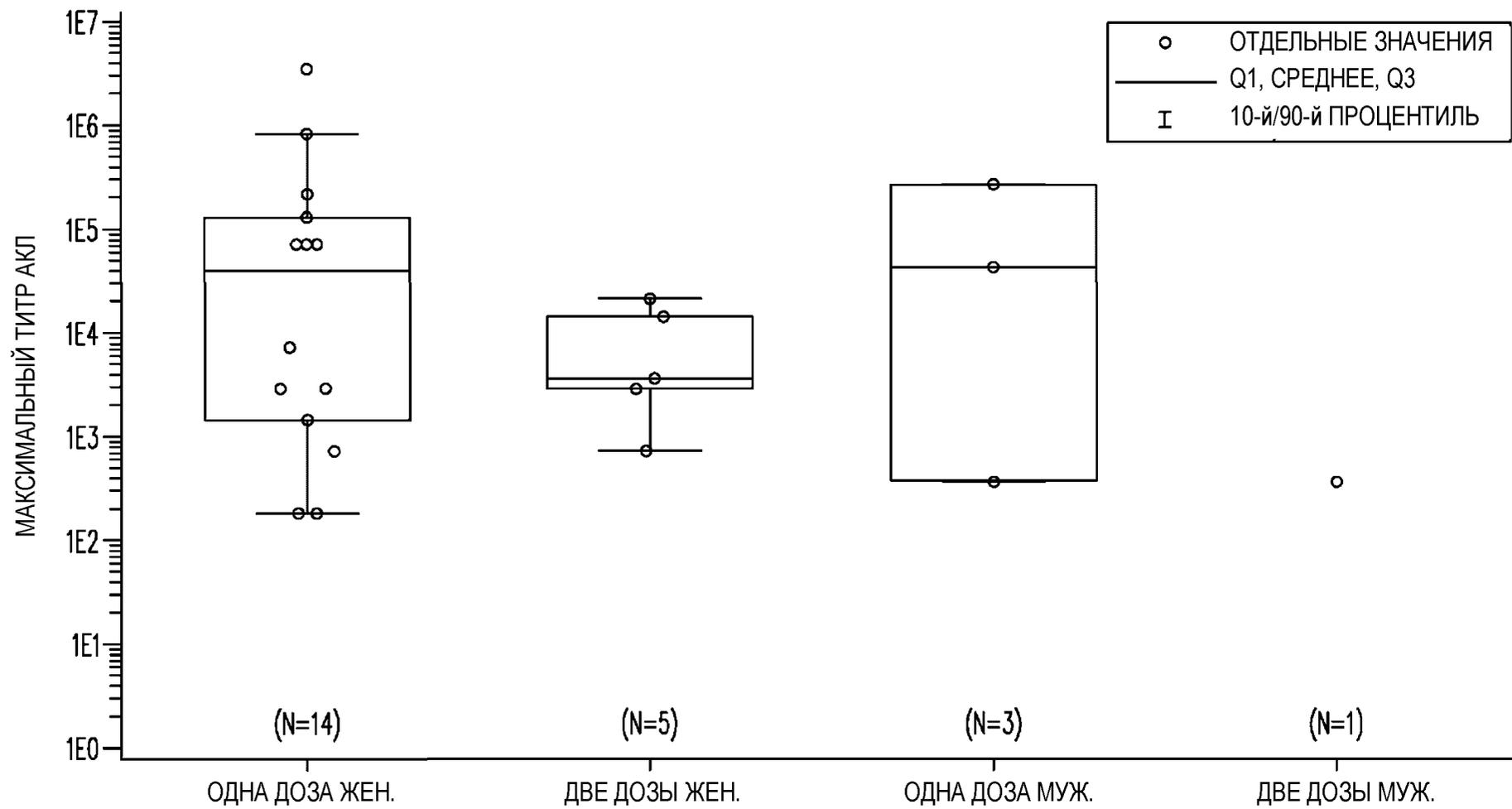
ПОКАЗАТЕЛИ ДИКЖ ИСХ. УРОВНЯ СОСТАВЛЯЛИ  
19,1 ДЛЯ ГРУППЫ ПЛАЦЕБО И  
19,6 ДЛЯ ГРУППЫ СПЕСОЛИМАБА

ДИКЖ

—●— СПЕСОЛИМАБ 900 мг IV  
- -■- ПЛАЦЕБО



ФИГ. 11D



ФИГ. 12