

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392598** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14

(22) Дата подачи заявки
2022.03.16

(51) Int. Cl. *C07K 16/24* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА АНТИ-IL3 АНТИТЕЛАМИ**

(31) 63/162,101

(32) 2021.03.17

(33) US

(86) PCT/US2022/020518

(87) WO 2022/197782 2022.09.22

(71) Заявитель:
РИСЕПТОС ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Харрис Сара, Бэбкок Эрин, Родригес
Кристиан (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения atopического дерматита, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение atopического дерматита у субъекта.

A1

202392598

202392598

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579036EA/022

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА АНТИ-IL-13 АНТИТЕЛАМИ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к применению анти-IL-13 антител для лечения atopического дерматита у нуждающихся в этом субъектов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Атопический дерматит (AD) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, поражающим широкие слои населения, распространение которого растет во всем мире. Хотя зарегистрированные показатели распространенности AD различаются, согласно оценкам, в США поражено AD от 3 до 10% населения, а во всем мире распространенность AD среди детей составляет 20% детей и 3% среди взрослых (Sacotte et al., *Clin. Dermatol.* 36:595-605 (2018)). Примерно у 40% страдающих AD тяжесть заболевания варьирует от умеренной до тяжелой степени, что соответствует высокому бремени заболевания и оказывает существенное влияние на качество жизни пациента (Chiesa et al., *J. Invest. Dermatol.* 139:583-90 (2019)). AD связан с повышенной тревожностью, депрессией, нарушениями сна, снижением продуктивности и нарушением активности, причем все эти явления примерно эквивалентны тем, которые наблюдаются при псориазе (Eckert et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* 78:54-61 (2017)). Недавнее исследование, проведенное в США, было направлено на оценку стоимости и схем лечения с помощью более продвинутых терапевтических средств, таких как дупилумаб (моноклональное анти-IL-4R антитело), системные кортикостероиды, системные иммунодепрессанты и фототерапия. По оценкам этого исследования, почти две трети пациентов с AD средней и тяжелой степени, которые начали принимать системные иммунодепрессанты, и четверть пациентов, которые начали принимать дупилумаб, прекратили лечение в течение 6 месяцев. Эти пациенты представляют существенное бремя для системы здравоохранения: затраты на одного пациента в год в Соединенных Штатах составляют примерно 20000 долларов США (Eichenfield et al., *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 10:791-806 (2020)). Таким образом, сохраняется выраженная неудовлетворенная потребность в дополнительных улучшениях вариантов лечения для удовлетворения сложных медицинских и социальных потребностей пациентов с умеренным и тяжелым AD.

В патогенез AD, кульминацией которого является серия сложных воспалительных реакций, включающих многочисленные типы клеток, цитокины и хемокины, вовлечено множество факторов, включая дефекты эпидермального барьера, нарушение регуляции врожденных иммунных реакций и измененный иммунный ответ 2-го типа. Было выдвинуто предположение, что увеличенное проникновение аллергена/антигена через нарушенный кожный барьер, приводящее к формированию среды Т-хелпера 2 типа (Th2), является критическим связующим звеном между дефектом первичного барьера у пациентов с AD и поляризацией Th2 (Boguniewicz et al., *Immunol. Rev.* 242:233-46 (2011)).

Дифференцировка наивных CD4⁺ Т-клеток в Th2 преобладает при АД, вызывая повышенное продуцирование интерлейкинов (IL), в первую очередь IL-4, IL-5 и IL-13, с последующим увеличением уровня иммуноглобулина E (IgE) (Alexander et. др., F1000Res.8:F1000 Faculty Rev-132 (2019)). IL-4 и IL-13 являются ключевыми цитокинами, участвующими в воспалительных состояниях 2 типа; однако продолжают появляться данные, подтверждающие, что основным цитокином, участвующим в развитии АД является IL-13 (Bieber, Allergy 75:54-62 (2020)).

До недавнего времени лечение умеренного или тяжелого АД включало гидратацию кожи и/или применение топических лекарственных средств, таких как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, нестероидные ингибиторы фосфодиэстеразы 4, деготь, витамин D или разбавленный отбеливатель. Терапией первой линии при умеренном и тяжелом АД является лечение топическими кортикостероидами (TCS). В качестве терапии второй линии или в качестве альтернативной терапии пациентов с непереносимостью TCS обычно используются топические ингибиторы кальциневрина (TCI). Хотя топические терапевтические средства остаются основой лечения АД, эффективность этих методов лечения по-прежнему ограничена. Кроме того, длительное применение TCS несет риск развития побочных эффектов, таких как угревидные высыпания, диспигментация, атрофия кожи и риски, связанные с системной абсорбцией (Sidbury et al., J. Am. Acad. Dermatol. 71:327-49 (2014)).

Умеренные или тяжелые случаи АД, не поддающиеся адекватному контролю с помощью топических терапевтических средств, обычно лечат с помощью фототерапии или используют другой системный метод лечения (например, пероральные кортикостероиды, циклоспорин, метотрексат, микофенолат и азатиоприн). У большинства пациентов длительное лечение этими препаратами является лишь умеренно эффективным и несет в себе вероятность возникновения серьезных проблем, связанных с безопасностью и долгосрочными осложнениями, такими как органная токсичность (Schneider et al.; Simpson et al., Semin. Cutan. Med. Surg. 36:124-30 (2017)).

Совсем недавно было показано, что биологические и низкомолекулярные терапевтические средства являются многообещающими и требующими изучения методами лечения АД. В частности, недавняя регистрация дупилумаба Европейским агентством по лекарственным средствам и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США представляет собой значительный прогресс в лечении пациентов с АД (Ariëns et al., Ther. Adv. Chronic Dis. 9:159-70 (2018)). Тем не менее, АД демонстрирует биологическую и клиническую гетерогенность (Murago et al., J. Allergy Clin. Immunol. 137:1347-58 (2016), Czarnowicki et al., J. Allergy Clin. Immunol. 143:1-11 (2019)), при этом даже новые терапевтические агенты, такие как дупилумаб, имеют разную эффективность у пациентов с умеренным и тяжелым АД. Результаты регистрационного исследования дупилумаба фазы 3 (SOLO 1 и SOLO 2) продемонстрировали эффективность лечения пациентов со средним и тяжелым АД. Однако снижение глобальной оценки исследователя (IGA) до 1 (почти чистый) или 0

(чистый) через 16 недель лечения наблюдали менее чем у половины субъектов (от 38% до 36%, соответственно), участвовавших в базовых исследованиях. Эти данные указывают на некоторые проблемы, с которыми сталкиваются врачи при лечении пациентов с заболеванием умеренной и тяжелой степени, поскольку даже при использовании современных терапевтических средств, таких как дупилумаб, у большинства пациентов не удается достичь адекватного контроля заболевания. Таким образом, остается сильная неудовлетворенная потребность в новых таргетных терапевтических средствах для улучшения результатов лечения пациентов, уменьшения бремени заболевания и дальнейшего расширения текущих парадигм лечения, доступных для пациентов с АД на более поздних стадиях заболевания (Simpson et al. (2017); Simpson et al., N. Eng. J. Med. 375:2335-48 (2016)).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один из аспектов относится к способу лечения атопического дерматита, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение атопического дерматита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13

антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от около 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Другой аспект относится к анти-IL-13 антителу или его антигенсвязывающему фрагменту для применения при лечении атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело составлено для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело составлено для введения в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело составлено для введения субъекту дозы от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Дополнительный аспект относится к применению анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для производства лекарственного средства для лечения атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13

антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Дополнительный аспект относится к способу снижения частоты заболеваемости атопическим дерматитом путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым снижая частоту заболеваемости атопическим дерматитом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Другой аспект относится к способу лечения атопического дерматита, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, которая предотвращает взаимодействие IL-13 с IL-13R α 1 и IL-13R α 2. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и в некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ

ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Дополнительный аспект относится к способу определения эффективности лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, включающему (а) введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение атопического дерматита у субъекта; и (b) определение того, наблюдается ли у субъекта повышение или снижение уровня одного или более из: эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC, относительно исходного уровня эозинофилов периферической крови субъекта, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC до осуществления этапа (а). В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (а) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e)

CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления atopический дерматит представляет собой умеренный atopический дерматит. В некоторых вариантах осуществления atopический дерматит представляет собой тяжелый atopический дерматит. В некоторых вариантах осуществления atopический дерматит представляет собой atopический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Дополнительный аспект относится к способу лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака atopического дерматита, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома у субъекта, где по меньшей мере одним симптомом является чесуха; сухая кожа; зуд; пятна на коже от красного до коричнево-

серого цвета; маленькие пузырьки, из которых при расчесывании вытекает жидкость и образуется корка; утолщенная кожа; потрескавшаяся кожа; чешуйчатая кожа; мокнувшая кожа; чувствительность кожи; или отечность кожи. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из: (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2; (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2; (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2; (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3; (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 до примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический

дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного ниже подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы заявки решили указанную проблему. Цендакимаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное высокоаффинное нейтрализующее (иммуноглобулин G1 каппа [IgG1κ]) моноклональное антитело (mAb). Цендакимаб обладает высокой селективностью в отношении человеческого IL-13 и был получен путем гуманизации mAb грызунов к человеческому IL-13, идентифицированного с помощью гибридомной технологии путем иммунизации мышей вариантом Q110 рекомбинантного человеческого IL-13. Фрагмент, кристаллизуемую область (Fc) цендакимаба подвергают мутации по остаткам L240A и L241A в шарнирной/CH2 области тяжелой цепи для снижения эффекторной функции, как предложено в литературе (Hezareh et al., J. Virol. 75:12161-68 (2001)). Цендакимаб получают путем экспрессии клеток млекопитающих.

IL-13 представляет собой цитокин, экспрессируемым большим количеством типов клеток, включая большинство лейкоцитов, тучные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки (Brightling et al., Clin. Exp. Allergy 40:42-49 (2010)). Цендакимаб обладает высоким сродством к IL-13 дикого типа и распространенному варианту IL-13, Q110, который связан с аллергическим воспалением у человека и усиливает его (Vladich et al., J. Clin. Invest. 115:747-54 (2005)). Цендакимаб связывается с эпитопом IL-13, состоящим из остатков в спирали A и спирали D. Это связывание, в свою очередь, предотвращает связывание IL-13 как с рецептором IL-13 альфа-1 (IL-13Rα1), так и с рецептором IL-13 альфа-2 (IL-13Rα2) (Ying et al., American Thoracic Society Conference, Abstract 6644 (2010)).

IL-13, IL-13Rα1 и IL-13Rα2 сверхэкспрессируются в пораженной коже при AD (Tsoi et al., J. Invest. Dermatol. 139:1480-89 (2019)), Esaki et al., J. Allergy Clin. Immunol. 135:153-63 (2015)). Кроме того, механическое расчесывание, а также сам IL-13 также приводит к усилению экспрессии IL-13 Rα2 (Ulzii et al., Int. J. Mol. Sci. 20:3324 (2019)). Вызванная расчесыванием активация IL-13 Rα2 может ослабить опосредованную IL-13 дисфункцию эпидермального барьера и дермальный фиброз.

Авторы заявки обнаружили, что анти-IL-13 антитела являются эффективным терапевтическим агентом для субъектов с AD. Новые методы лечения AD, такие как использование анти-IL-13 антител, предоставляют уникальную возможность для потенциальной оптимизации эффективности.

Определения

В настоящем описании используется ряд терминов и сокращений. Даны следующие определения.

В контексте настоящего описания термин «примерно» или «приблизительно»

означает в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или менее заданного значения или диапазона.

Термин «содержащий» включает варианты осуществления, охватываемые терминами «по существу состоящий из» и «состоящий из». Аналогичным образом, термин «по существу состоящий из» включает варианты осуществления, охватываемые термином «состоящий из».

Неопределенные артикли «а» и «an», используемые в настоящем описании и формуле изобретения, следует понимать как означающие «по меньшей мере один», если в явном виде не указано иное.

Фразе «и/или», используемую в настоящем описании и формуле изобретения, следует понимать как означающую «любой или оба» из элементов, объединенных таким образом, т.е. элементов, которые в одних случаях присутствуют конъюнктивно и в других случаях присутствуют дизъюнктивно. Если в явном виде не указано иное, помимо элементов, конкретно указанных фразой «и/или», необязательно могут присутствовать и другие элементы независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера выражение «А и/или В» при использовании в сочетании с открытыми формулировками, такими как «содержащий», в одном из вариантов осуществления может относиться к А без В (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления может относиться к В без А (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления может относиться как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы); и т.д.

Используемый в настоящем описании и формуле изобретения союз «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и выражение «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке слова «или» или «и/или» следует интерпретировать как включающие, т.е. включающие по меньшей мере один элемент, но также включающие более одного из числа или списка элементов, и, необязательно, дополнительные элементы, не включенные в список. Только термины, явно указывающие обратное, такие как «только один из» или «ровно один из» или, при использовании в формуле изобретения выражения «состоящий из» будут означать включение только одного элемента или списка элементов. Как правило, термин «или», используемый в настоящем описании, следует интерпретировать как указание на исключительные альтернативы (т.е. «один или другой, но не оба») только тогда, когда ему предшествуют термины исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из», «ровно один из». Выражение «состоящий по существу из» при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

В контексте настоящего описания термины «IL-13» и «IL-13 дикого типа» включают цитокин, который секретируется преимущественно Т-хелперами 2. Термины «IL-13» и «IL-13 дикого типа» включают мономерный белок полипептида массой 13 кДа.

Структура IL-13 дополнительно описана, например, Moу et al., J. Mol. Biol. 310:219-30 (2001). Предполагается, что термин IL-13 включает рекомбинантный человеческий IL-13 (rh IL-13), который можно получить стандартными методами рекомбинантной экспрессии. Кроме того, этот термин может включать ортологи/гомологи IL-13 у других видов, например собак, кошек, коров, лошадей, свиней, кур и т.д.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды-мишени IL-13 по настоящему изобретению включают человеческие белки IL-13, включая их варианты, фрагменты, изоформы и конгенеры. Аминокислотная последовательность человеческого IL-13 известна в данной области техники и представлена в SEQ ID NO:1 (номер доступа в NCBI AF043334.1 (версия 1, обновлено 10 марта 2010 г.); номер доступа в UNIPROT P35225 (версия 170, проверено 16 марта 2016 г.).

Последовательность человеческого IL-13 дикого типа (SEQ ID NO:1):

MALLLTIVIALTCLGGFASPGVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSI
NLTAGMYCAALESINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFV
KDLLLLHLKCLFREGRFN

В контексте настоящего описания термин «вариант IL-13» (сокращенно в настоящем документе IL-13v) включает любой вариант IL-13. Примером варианта человеческого IL-13 является IL-13, в котором аминокислотный остаток аргинина в положении 130 SEQ ID NO:1 заменен глутамином (R130Q). Этот конкретный вариант последовательности человеческого IL-13 известен в данной области техники (номер доступа в NCBI AAN96141.2 (версия 2, обновлено 23 сентября 2014 г.)).

Рецепторная часть системы лиганд/рецептор IL-13 содержит мультимерный трансмембранный рецептор, который включает альфа-цепь рецептора IL-4 (IL-4R α) и по меньшей мере одну из двух известных IL-13-специфических связывающих цепей (Wynn et al., Annu. Rev. Immunol. 21:425-56 (2003)). Эффекты опосредованы в первую очередь транскрипционным фактором, переносчиком сигнала и активатором транскрипции β (STAT6).

В частности, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с полипептидом IL-13, тем самым уменьшая или нейтрализуя связывание лиганда IL-13 со своим когнатным рецептором. Одновременно анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающая часть может приводить к ингибированию и/или нейтрализации биологической активности системы лиганд/рецептор IL-13.

В контексте настоящего описания термин «биологическая активность» относится ко всем присущим цитокину биологическим свойствам. Биологические свойства IL-13 включают, без ограничения, связывание с рецептором IL-13, что вызывает воспаление, усиленную секрецию хемокинов, повышенную миграцию аллергических эффекторных клеток, метаплазию и т.д. в эпителиальной ткани, окружающей слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Термины «специфическое связывание» или «специфически связывающийся», используемые в настоящем описании в отношении взаимодействия антитела, белка или

пептида со вторым химическим соединением, означают, что взаимодействие зависит от присутствия конкретной структуры (например, антигенной детерминанты или эпитопа) в химическом соединении; например, антитело распознает и связывается с конкретной белковой структурой, а не с белками в целом. Если антитело специфично к эпитопу «А», то присутствие молекулы, содержащей эпитоп А (или свободный, немеченый А), в реакции, содержащей меченый «А» и антитело, уменьшит количество меченого А, связанного с антителом.

В контексте настоящего описания термин «антитело» в широком смысле относится к любой молекуле иммуноглобулина (Ig), состоящей из четырех полипептидных цепей, двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, или к любому его функциональному фрагменту, мутанту, варианту или производному, сохраняющему существенные эпитоп-связывающие признаки молекулы Ig. Такие мутанты, варианты или производные форматы антител известны в данной области техники. В настоящем описании обсуждаются их неограничивающие варианты осуществления. В одном из вариантов осуществления антитело, используемое в композициях и способах по настоящему изобретению, представляет собой анти-IL-13 антитело цендакимаб.

В полномразмерном антителе каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно называемой в настоящем описании HCVR или VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно LCVR или VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR) с вкраплениями более консервативных областей, называемых каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоят из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Молекулы иммуноглобулинов могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело имеет вариабельную область тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело имеет вариабельную область легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:3.

Вариабельная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 2)

EVTLRESGPGGLVKPTQTLTLTCTLYGFSLSTSDMGVDWIRQPPGKGLEWLANIW
WDDVKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLKLTSDVPVDTATYYCARTVSSGYIYYAMDY
WGQGTLLTVSS

Вариабельная область легкой цепи (SEQ ID NO: 3)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIFYTSKLN
SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDATYYCQQGNTLPLTFGGGKVEIK

Термин «антигенсвязывающая часть» антитела (или просто «часть антитела»),

используемый в настоящем описании, относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (например, П-13). Показано, что антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты полноразмерного антитела. Такие варианты осуществления антител также могут иметь биспецифический, двойной специфический или полиспецифический формат; могут специфически связываться с двумя или более различными антигенами. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающая часть» антитела, включают (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb (Ward et al., *Nature* 341:544-46 (1989); WO90/05144), содержащий один вариабельный домен; и (vi) выделенную определяющую комплементарность область (CDR). Более того, хотя два домена фрагмента Fv, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить рекомбинантными методами с помощью синтетического линкера, что позволяет создавать из них единую белковую цепь, в которой VL- и VH-области спариваются с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al., *Science* 242:423-26 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 85:5879-83 (1988)). Предполагается, что термин «антигенсвязывающая часть» антитела также охватывает такие одноцепочечные антитела. Также включены другие формы одноцепочечных антител, такие как диатела. Диатела представляют собой двухвалентные биспецифические антитела, в которых домены VH и VL экспрессируются на одной полипептидной цепи, но с использованием линкера, который является слишком коротким, чтобы обеспечить спаривание двух доменов в одной и той же цепи, тем самым вынуждая домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи с созданием двух антигенсвязывающих сайтов (см., например, Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993); Poljak et al., *Structure* 2:1121-23 (1994)). Такие связывающие части антител известны в данной области техники (под ред. Kontermann and Dubel, *Antibody Engineering* (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)).

Термин «конструкция антитела», используемый в настоящем описании, относится к полипептиду, содержащему одну или более антигенсвязывающих частей по настоящему изобретению, связанных с линкерным полипептидом или константным доменом иммуноглобулина. Линкерные полипептиды содержат два или более аминокислотных остатка, соединенных пептидными связями, и используются для связывания одной или более антигенсвязывающих частей. Такие линкерные полипептиды хорошо известны в данной области техники (см., например, Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993); Poljak et al., *Structure* 2:1121-23 (1994)). Константный домен иммуноглобулина относится к константному домену тяжелой или легкой цепи. Аминокислотные последовательности константного домена тяжелой цепи и легкой цепи IgG человека

известны в данной области и описаны в таблице ниже.

Таблица 1. Последовательность константного домена тяжелой цепи и константного домена легкой цепи IgG человека

Белок	ID последоват.	Последовательность
Константная область Ig гамма-1	4	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Мутант константной области Ig гамма-1	5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAEEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Константная область каппа-цепи Ig	6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
Константная область лямбда-цепи Ig	7	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS

Кроме того, антитело или его антигенсвязывающая часть могут быть частью более крупных молекул иммуноадгезии, образованных путем ковалентной или нековалентной ассоциации антитела или части антитела с одним или более другими белками или пептидами. Примеры таких молекул иммуноадгезии включают использование сердцевинной области (кора) стрептавидина для создания тетрамерной молекулы scFv (Kipriyanov et al., *Human Antibodies and Hybridomas* 6:93-101 (1995)) и использование остатка цистеина, маркерного пептида и С-концевой полигистидиновой метки для создания двухвалентных и биотинилированных молекул scFv (Kipriyanov et al., *Mol. Immunol.* 31:1047-58 (1994)). Части антител, такие как фрагменты Fab и F(ab')₂, могут быть получены из цельных антител обычными методами, такими как расщепление цельных антител папаином или пепсином, соответственно. Кроме того, антитела, части антител и молекулы иммуноадгезии могут быть получены стандартными методами рекомбинантной ДНК, как раскрыто в настоящем описании.

Термин «выделенное антитело», используемый в настоящем описании, означает антитело, которое по существу не содержит других антител с другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с IL-13, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от IL-13). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с IL-13, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы IL-13 других видов. Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин «человеческое антитело», используемый в настоящем описании, включает антитела, содержащие переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина человеческой зародышевой линии (например, мутации, вызванные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro*, или соматическая мутация *in vivo*), например в CDR и, в частности, CDR3. Однако термин «человеческое антитело», используемый в настоящем описании, не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, таких как мышь, привиты на человеческие каркасные последовательности.

В контексте настоящего описания термин «рекомбинантное человеческое антитело» включает все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, такие как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина, антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки человеческих антител (Hoogenboom et al., *TIB Tech.* 15:62-70 (1994); Azzazy et al., *Clin. Biochem.* 35:425-45 (2002); Gavilondo et al., *BioTechniques* 29:128-45 (2002); Hoogenboom et al., *Immunol. Today* 21:371-78 (2000)), антитела,

выделенные из животного (например, мыши), которое является трансгенным в отношении генов человеческого иммуноглобулина (см., например, Taylor et al. al., *Nucleic Acids Res.* 20:6287-95 (1992); Kellermann et al., *Curr. Opin. Biotechnol.* 13:593-97 (2002); Little et al., *Immunol. Today* 21:364-70 (2002)), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей гена человеческого иммуноглобулина с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Однако в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или, когда в соматическом мутагенезе *in vivo* используется животное, трансгенное в отношении последовательностей человеческого Ig), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей VH и VL рекомбинантного антитела представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей VH и VL человеческой зародышевой линии и родственны им, могут не существовать в природе в репертуаре человеческих антител зародышевой линии *in vivo*. В одном из вариантов осуществления предложены полностью человеческие антитела, способные связываться с человеческим IL-13, которые можно получить методами, хорошо известными в данной области техники, такими как, без ограничения, использование фаговых библиотек человеческого Ig, например раскрытые в (WO2005/007699).

Термин «химерное антитело» относится к антителам, которые содержат последовательности переменной области тяжелой и легкой цепей от одного вида и последовательности константной области от другого вида, такие как антитела, имеющие переменные области тяжелой и легкой цепей мыши, связанные с константными областями человека. См., например, Morrison, *Science* 229:1202-07 (1985); Oi et al., *BioTechniques* 4:214-21 (1986); Gillies et al., *J. Immunol. Methods* 125:91-202 (1989); патенты США №№ 5,807,715; 4,816,567; и 4,816,397, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки. Кроме того, «химерные антитела» могут быть получены известными в данной области методами. См. Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:851-55 (1984); Neuberger et al., *Nature* 312:604-08 (1984); Takeda et al., *Nature* 314:452-54 (1985).

В одном из вариантов осуществления химерные антитела для применения в композициях и/или способах по настоящему изобретению получают путем замены константной области тяжелой цепи мышиных моноклональных антител к человеческому IL-13, описанных в разделе 1, константной областью человеческого IgG1.

Термин «антитело с привитыми CDR» относится к антителам, которые содержат последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей одного вида, но в которых последовательности одной или более областей CDR VH и/или VL заменены последовательностями CDR другого вида, такие как антитела, имеющие переменные области тяжелой и легкой цепей мыши, в которых один или более мышиных CDR

(например, CDR3) заменены последовательностями человеческих CDR.

Термин «гуманизированное антитело» относится к антителам, которые содержат последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей вида, отличного от человека (например, мыши), но в которых по меньшей мере часть последовательности VH и/или VL изменена, чтобы сделать ее более «похожей на человеческую», т.е. более похожей на вариабельные последовательности человеческой зародышевой линии. Одним из типов гуманизированного антитела является антитело с привитыми CDR, в котором человеческие последовательности CDR введены в нечеловеческие последовательности VH и VL для замены соответствующих нечеловеческих последовательностей CDR. В одном из вариантов осуществления предложены гуманизированные антитела к человеческому IL-13 и антигенсвязывающие части. Такие антитела были созданы путем получения мышиных моноклональных анти-IL-13 антител с помощью традиционной гибридомной технологии с последующей гуманизацией методами генной инженерии *in vitro*, например, как описано в WO 2005/123126. Последовательности человеческого Ig известны в данной области, см., например, работу Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Dept. Health (1983), полностью включенную в настоящее описание посредством ссылки. Такие импортированные последовательности можно использовать для снижения иммуногенности или снижения, усиления или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, авидности, специфичности, периода полувыведения или любой другой подходящей характеристики, известной в данной области техники.

Каркасные остатки в человеческих каркасных областях могут быть заменены соответствующим остатком CDR донорного антитела для изменения, а в некоторых вариантах осуществления и улучшения связывания антигена. Эти каркасные замены определяют с помощью методов, хорошо известных в данной области, например, путем моделирования взаимодействий CDR и каркасных остатков для идентификации каркасных остатков, важных для связывания антигена, и сравнения последовательностей для идентификации необычных каркасных остатков в конкретных положениях (см., например, патент США № 5,585,089; Riechmann et al., *Nature* 332:323-27 (1988), полностью включенные в настоящее описание посредством ссылки). Трехмерные модели иммуноглобулинов широко доступны и известны специалистам в данной области. Доступны компьютерные программы, которые иллюстрируют и отображают вероятные трехмерные конформационные структуры выбранных последовательностей иммуноглобулинов-кандидатов. Изучение этих изображений позволяет проанализировать вероятную роль остатков в функционировании последовательности иммуноглобулина-кандидата, т.е. проанализировать остатки, которые влияют на способность иммуноглобулина-кандидата связываться со своим антигеном. Таким образом, FR остатки могут быть отобраны и объединены из консенсусных и импортированных последовательностей для достижения желаемых характеристик антитела, таких как повышенное сродство к целевому(ым) антигену(ам). Как правило, остатки CDR

оказывают непосредственное и наиболее существенное влияние на связывание антигена. Антитела можно гуманизировать различными методами, известными в данной области, например, без ограничения, описанными в Jones et al., *Nature* 321:522-25 (1986); Verhoeyen et al., *Science* 239:1534-36 (1988); Sims et al., *J. Immunol.* 151:2296-2308 (1993); Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901-17 (1987); Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285-89 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623-32 (1993); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-98 (1991); Studnicka et al., *Protein Eng.* 7:805-14 (1994); Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:969-73 (1994); WO91/09967; PCT/US98/16280; PCT/US96/18978; PCT/US91/09630; PCT/US91/05939; PCT/US94/01234; PCT/GB89/01334; PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; EP 229246; EP 592,106; EP 519,596; EP 239,400; патентах США 5,565,332, 5,723,323, 5,976,862, 5,824,514, 5,817,483, 5,814,476, 5,763,192, 5,723,323, 5,766886, 5,714,352, 6,204,023, 6,180,370, 5,693,762, 5,530,101, 5,585,089, 5,225,539, 4,816,567, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посредством ссылки, включая цитированные в них ссылки.

Другие типы библиотек могут состоять из фрагментов антител из генов источника, который не имеет явного отношения к клонам, связывающимся с антигеном. Таким образом, библиотеки «наивных антител» или «природных антител» происходят из природных, неиммунизированных, перегруппированных V-генов.

Библиотеки «синтетических антител» полностью создаются методами *in vitro*, путем введения областей полной или целенаправленно подобранной вырожденности в CDR одного или более V-генов. «Полусинтетические библиотеки» сочетают в себе природное и синтетическое разнообразие и часто создаются для увеличения естественного разнообразия при сохранении желаемого уровня функционального разнообразия. Таким образом, такие библиотеки могут быть созданы, например, путем перетасовки областей природных CDR (Soderlind et al., *Nat. Biotechnol.* 18:852-56 (2000)) или путем комбинирования естественным образом перегруппированных последовательностей CDR из человеческих В-клеток с разнообразными синтетическими CDR1 и CDR2 (Hoet et al., *Nat. Biotechnol.* 23:344-38 (2005)). Настоящее изобретение охватывает использование библиотек наивных/природных, синтетических и полусинтетических антител или любой их комбинации.

Термины «нумерация по Кабат», «определения по Кабат» и «маркировка по Кабат» используются в настоящем описании взаимозаменяемо. Эти термины, известные в данной области техники, относятся к системе нумерации аминокислотных остатков, которые являются более вариабельными (т.е. гипервариабельными), чем другие аминокислотные остатки в вариабельных областях тяжелой и легкой цепей антитела или его антигенсвязывающей части (Kabat et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-91 (1971); Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)). В некоторых вариантах осуществления гипервариабельная область вариабельной области тяжелой цепи анти-IL-13 антитела находится в диапазоне положений аминокислот с 31 по 37 SEQ ID NO: 2 для

CDR1, с 52 по 67 SEQ ID NO: 2 для CDR2 и с 100 по 112 SEQ ID NO:2 для CDR3. В некоторых вариантах осуществления гипервариабельная область вариабельной области легкой цепи анти-IL-13 антитела находится в диапазоне положений аминокислот с 24 по 34 SEQ ID NO:3 для CDR1, с 50 по 56 SEQ ID NO: 3 для CDR2 и с 89 по 97 SEQ ID NO:2 для CDR3.

В настоящем описании термины «акцептор» и «акцепторное антитело» относятся к антителу или последовательности нуклеиновой кислоты, обеспечивающей или кодирующей по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% аминокислотных последовательностей одной или более каркасных областей. В некоторых вариантах осуществления термин «акцептор» относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты антитела, обеспечивающей или кодирующей константную(ые) область(и). В еще одном варианте осуществления термин «акцептор» относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты антитела, обеспечивающей или кодирующей одну или более каркасных областей и константную(ые) область(и). В конкретном варианте осуществления термин «акцептор» относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты человеческого антитела, которая обеспечивает или кодирует по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% аминокислотных последовательностей одной или более каркасных областей. В соответствии с этим вариантом осуществления акцептор может содержать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10 аминокислотных остатков, которые не встречаются в одном или более специфических положениях человеческого антитела. Акцепторная каркасная область и/или акцепторная(ые) константная(ые) область(и) может(гут) быть, например может(гут) происходить или быть получена(ы) из гена антитела зародышевой линии, гена зрелого антитела, функционального антитела (например, антител, хорошо известных в данной области техники, антител, находящихся в разработке, или коммерчески доступных антител).

В настоящем описании термин «CDR» относится к определяющей комплементарность области в вариабельных последовательностях антитела. В каждой из вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи имеется по три CDR, которые обозначены CDR1, CDR2 и CDR3 для каждой из вариабельных областей. Термин «набор CDR», используемый в настоящем описании, относится к группе из трех CDR, которые встречаются в одной вариабельной области, способной связываться с антигеном. Точные границы этих CDR в разных системах определяются по-разному. Система, описанная Кабат (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) и (1991)), не только обеспечивает однозначную систему нумерации остатков, применимую к любой вариабельной области антитела, но также указывает точные границы остатков, определяющие три CDR. Эти CDR можно назвать

CDR по Кабат. Чотиа с соавторами (Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-17 (1987); Chothia et al., Nature 342:877-83 (1989)) обнаружили, что некоторые субчасти в CDR по Кабат принимают почти идентичные конформации пептидного остова, несмотря на большое разнообразие на уровне аминокислотной последовательности. Эти субчасти были обозначены как L1, L2 и L3 или H1, H2 и H3, где «L» и «H» означают области легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно. Эти области могут называться CDR по Чотиа и имеют границы, перекрывающиеся с CDR по Кабат. Другие границы, определяющие CDR, перекрывающиеся с CDR по Кабат, описаны Padlan, FASEB J. 9:133-39 (1995), и MacCallum, J. Mol. Biol. 262:732-45 (1996). Тем не менее, другие определения границ CDR могут не строго следовать одной из вышеупомянутых систем, но, тем не менее, будут перекрываться с CDR по Кабат, хотя они могут быть сокращены или удлинены в свете предсказаний или экспериментальных данных, при этом такие отдельные остатки или группы остатков или даже целые CDR не оказывают существенного влияния на связывание антигена. В способах, используемых в настоящем описании, могут использоваться CDR, определенные в соответствии с любой из этих систем, хотя в некоторых вариантах осуществления используются системы Кабат или Чотиа.

В настоящем описании термин «канонический» остаток относится к остатку в CDR или каркасе, который определяет конкретную каноническую структуру CDR, как определено в работах Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-07 (1987); Chothia et al., J. Mol. Biol. 227:799-817 (1992), обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. По данным Чотиа и соавторов, критические части CDR многих антител имеют почти идентичный подтвержденный пептидный остов, несмотря на большое разнообразие на уровне аминокислотной последовательности. Каждая каноническая структура определяет прежде всего набор углов вращения пептидного остова для смежного сегмента аминокислотных остатков, образующих петлю.

Используемые в настоящем описании термины «донор» и «донорное антитело» относятся к антителу, обеспечивающему один или более CDR. В некоторых вариантах осуществления донорное антитело представляет собой антитело, полученное от вида, отличного от антитела, от которого происходят или получены каркасные области. В контексте гуманизованного антитела термин «донорное антитело» относится к нечеловеческому антителу, обеспечивающему один или более CDR.

Используемый в настоящем описании термин «каркас» или «каркасная последовательность» относится к остальным последовательностям вариабельной области за вычетом CDR. Поскольку точное определение последовательности CDR может быть определено с помощью разных систем, значение каркасной последовательности соответственно может быть интерпретировано по-разному. Шесть CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 легкой цепи и CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 тяжелой цепи) также делят каркасные области легкой цепи и тяжелой цепи на четыре подобласти (FR1, FR2, FR3 и FR4) в каждой цепи, в которых CDR1 расположен между FR1 и FR2, CDR2 между FR2 и FR3 и CDR3 между FR3 и FR4. Без указания конкретных подобластей в виде FR1, FR2,

FR3 или FR4, каркасная область, как ее обычно называют, представляет собой объединенные FR в пределах варибельной области одной встречающейся в природе цепи иммуноглобулина. В настоящем описании FR представляет собой одну из четырех подобластей, и несколько FR представляют собой две или более из четырех подобластей, составляющих каркасную область.

Акцепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи человека известны в данной области техники. В одном из вариантов осуществления изобретения акцепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи человека выбирают из последовательностей, представленных в Таблице 3 и Таблице 4 в патенте США № 7,915,388, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

В настоящем описании термин «ген антитела зародышевой линии» или «фрагмент гена» относится к последовательности иммуноглобулина, кодируемой нелимфоидными клетками, которые не подверглись процессу созревания, приводящему к генетической перестройке и мутации для экспрессии конкретного иммуноглобулина (см., например, Shapiro et al., *Crit Rev. Immunol.* 22:183-200 (2002); Marchalonis et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* 484:13-30 (2001)). Одно из преимуществ, обеспечиваемых различными вариантами осуществления настоящего изобретения, проистекает из признания того, что гены антител зародышевой линии с более высокой вероятностью, чем гены зрелых антител, сохраняют структуры последовательностей незаменимых аминокислот, характерные для особей данного вида, и, следовательно, с меньшей вероятностью будут распознаны как происходящие от «чужого» источника при терапевтическом применении у этого вида.

В настоящем описании термин «ключевые» остатки относятся к определенным остаткам в варибельной области, которые оказывают более сильное влияние на специфичность связывания и/или аффинность антитела, в частности гуманизированного антитела. Ключевой остаток включает, без ограничения, одно или более из следующих: остаток, который находится рядом с CDR, потенциальный сайт гликозилирования (может быть сайтом N- или O-гликозилирования), редкий остаток, остаток, способный взаимодействовать с антигеном, остаток, способный взаимодействовать с CDR, канонический остаток, остаток контакта между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи, остаток в зоне Вернье и остаток в области, перекрытия при определении варибельной области CDR1 тяжелой цепи по Чотиа и определении первой каркасной области тяжелой цепи по Кабат.

В настоящем описании термин «гуманизированное антитело» представляет собой антитело или его вариант, производное, аналог или фрагмент, которое иммуноспецифически связывается с представляющим интерес антигеном и которое содержит каркасную (FR) область, имеющую по существу аминокислотную последовательность человеческого антитела, и определяющую комплементарную область (CDR), имеющую по существу аминокислотную последовательность нечеловеческого антитела. В настоящем описании термин «по существу» в контексте CDR относится к CDR с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере

80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична аминокислотной последовательности CDR нечеловеческого антитела. Гуманизированное антитело содержит по существу все из по меньшей мере одного, а обычно двух переменных доменов (Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv), в которых все или по существу все области CDR соответствуют областям нечеловеческого иммуноглобулина (т.е. донорное антитело) и все или по существу все каркасные области представляют собой области консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело также содержит по меньшей мере часть константной области (Fc) иммуноглобулина, обычно человеческого иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит как легкую цепь, так и по меньшей мере переменный домен тяжелой цепи. Антитело также может включать области CH1, шарнир, CH2, CH3 и CH4 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только гуманизованную легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только гуманизованную тяжелую цепь. В конкретных вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только переменный домен гуманизированной легкой цепи и/или гуманизированной тяжелой цепи.

Гуманизированное антитело может быть выбрано из любого класса иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и любого изотипа, включая, без ограничения, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Гуманизированное антитело может содержать последовательности более чем одного класса или изотипа, и для оптимизации желаемых эффекторных функций могут быть выбраны конкретные константные домены методами, хорошо известными в данной области техники.

Каркасные области и области CDR гуманизированного антитела не обязательно должны точно соответствовать родительским последовательностям, например, CDR донорного антитела или консенсусный каркас могут быть подвергнуты мутагенезу путем замены, вставки и/или удаления по меньшей мере одного аминокислотного остатка, и такой остаток CDR или каркаса в этом сайте не соответствует ни донорному антителу, ни консенсусному каркасу. Однако в некоторых вариантах осуществления такие мутации не будут обширными. Обычно не менее 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или более остатков гуманизированного антитела будут соответствовать остаткам родительских последовательностей FR и CDR. В контексте настоящего описания термин «консенсусный каркас» относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина. В контексте настоящего описания термин «консенсусная последовательность иммуноглобулина» относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей иммуноглобулина (см., например, Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе иммуноглобулинов каждое положение в консенсусной последовательности

занято аминокислотой, наиболее часто встречающейся в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, любая из них может быть включена в консенсусную последовательность.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL-13 антитело мутировано по остатку(ам) L240A и/или L241A в шарнире тяжелой цепи/области CH2.

В некоторых вариантах осуществления гуманизованное анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб. Цендакимаб имеет последовательности SEQ ID NO: 2 (вариабельная область тяжелой цепи) и SEQ ID NO: 3 (вариабельная область легкой цепи). Цендакимаб представляет собой гуманизованное антитело, которое с высоким сродством связывается со спиралями A и D интерлейкина-13 (IL-13) (см. публикацию патента США № 2014/0341913). Цендакимаб включает мутацию в остатках L240A и L241A в шарнире/области CH2 тяжелой цепи.

Термин «активность» включает такие активности, как специфичность связывания/аффинность антитела к антигену, например, анти-IL-13 антитела, которое связывается с антигеном IL-13, и/или нейтрализующую активность антитела, например анти-IL-13 антитела, связывание которого с IL-13 ингибирует биологическую активность IL-13.

Термин «эпитоп» включает любую полипептидную детерминанту, способную специфически связываться с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором. В некоторых вариантах осуществления детерминанты эпитопа включают химически активные поверхностные группы молекул, такие как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорил или сульфонил, и в некоторых вариантах осуществления могут иметь специфические трехмерные структурные характеристики и/или специфические характеристики заряда. Эпитоп представляет собой участок антигена, с которым связывается антитело. В некоторых вариантах осуществления говорят, что антитело специфически связывается с антигеном, когда оно предпочтительно распознает свой целевой антиген в сложной смеси белков и/или макромолекул.

Для обнаружения взаимодействий антитело-антиген может быть использован любой известный метод. Например, поверхностный плазмонный резонанс (SPR) представляет собой оптическое явление, которое позволяет анализировать биоспецифические взаимодействия путем обнаружения изменений в концентрациях белков в матрице биосенсора, например, с помощью системы BIACORE (Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.). См. Jonsson et al., *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26 (1993); Jonsson et al., *Biotechniques* 11:620-27 (1991); Johnsson et al., *J. Mol. Recognit.* 8:125-31 (1995); и Johnson et al., *Anal. Biochem.* 198:268-77 (1991).

Анти-IL-13 антитела, используемые в контексте способов по настоящему изобретению, могут иметь рН-зависимые характеристики связывания. Например, анти-IL-13 антитело для использования в способах по настоящему изобретению может проявлять пониженное связывание с IL-13 при кислом рН по сравнению с нейтральным рН. Альтернативно, анти-IL-13 антитело по настоящему изобретению может демонстрировать

усиленное связывание со своим антигеном при кислом рН по сравнению с нейтральным рН. Выражение «кислый рН» включает значения рН менее, чем примерно 6,2, например, составляющие примерно 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 или менее. В контексте настоящего описания выражение «нейтральный рН» означает рН от примерно 7,0 до примерно 7,4. Выражение «нейтральный рН» включает значения рН, составляющие примерно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

В некоторых случаях «пониженное связывание с IL-13 при кислом рН по сравнению с нейтральным рН» выражается в виде отношения значения KD антитела, связывающегося с IL-13 при кислом рН, к значению KD антитела, связывающегося с IL-13 при нейтральном рН (или наоборот). Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно рассматривать для целей настоящего изобретения как демонстрирующее «пониженное связывание с IL-13 при кислом рН по сравнению с нейтральным рН», если антитело или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрирует отношение кислый/нейтральный KD, равное примерно 3,0 или более. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления отношение кислый/нейтральный KD для антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению может составлять примерно 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 или более.

Антитела с рН-зависимыми характеристиками связывания могут быть получены, например, путем скрининга популяции антител на снижение (или усиление) связывания с конкретным антигеном при кислом рН по сравнению с нейтральным рН. Кроме того, модификации антигенсвязывающего домена на уровне аминокислот могут давать антитела с рН-зависимыми характеристиками. Например, заменяя одну или более аминокислот в антигенсвязывающем домене (например, внутри CDR) остатком гистидина, можно получить антитело со сниженной антигенсвязывающей способностью при кислом рН по сравнению с нейтральным рН.

Вышеупомянутые антитела могут быть конъюгированы с другими фрагментами и/или агентами для достижения желаемых свойств, например, физиологической стабильности, увеличенного периода полувыведения, повышенной биодоступности и т.д. Термин «конъюгат антитела» относится к связывающему белку, такому как антитело, химически связанному со вторым химическим фрагментом, таким как терапевтический или цитотоксический агент. В других случаях химический фрагмент может представлять собой диагностический агент, например радиолиганд. Термин «агент» используется в настоящем описании для обозначения химического соединения, смеси химических соединений, биологической макромолекулы или экстракта, полученного из биологических материалов.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические или цитотоксические агенты включают, без ограничения, коклюшный токсин, таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин,

винбластин, колхицин, доксорубин, даунорубин, дигидрокси антрацидин, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пуромицин и их аналоги или гомологи. Термины «регулировать» и «модулировать» используются взаимозаменяемо и в настоящем описании относятся к изменению или модификации активности представляющей интерес молекулы (например, биологической активности П-13). Модуляция может представлять собой увеличение или уменьшение величины определенной активности или функции интересующей молекулы. Типичные виды активности и функции молекулы включают, без ограничения, характеристики связывания, ферментативную активность, активацию клеточных рецепторов и передачу сигнала.

Соответственно, в контексте настоящего описания термин «модулятор» представляет собой соединение, способное изменять активность или функцию представляющей интерес молекулы (например, биологическую активность П-13). Например, модулятор может вызывать увеличение или уменьшение величины определенной активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие модулятора. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой ингибитор, который снижает величину по меньшей мере одной активности или функции молекулы. Типичные ингибиторы включают, без ограничения, белки, пептиды, антитела, пептитела, углеводы или малые органические молекулы. Пептитела описаны, например, в WO 01/83525.

В контексте настоящего описания термин «агонист» относится к модулятору, который при контакте с представляющей интерес молекулой вызывает увеличение величины определенной активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие агониста. Конкретные представляющие интерес агонисты могут включать, без ограничения, полипептиды П-13 или полипептиды, нуклеиновые кислоты, углеводы или любые другие молекулы, которые связываются с П-13.

В контексте настоящего описания термин «антагонист» или «ингибитор» относится к модулятору, который при контакте с представляющей интерес молекулой вызывает уменьшение величины определенной активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие антагониста. Особый интерес представляют антагонисты, которые блокируют или модулируют биологическую или иммунологическую активность П-13 и/или П-13v. Антагонисты и ингибиторы П-13 и/или П-13v могут включать, без ограничения, белки; нуклеиновые кислоты, углеводы или любые другие молекулы, которые связываются с П-13 или П-13v.

Термин «ингибировать связывание с рецептором» относится к способности связывающего белка предотвращать связывание П-13 с одним или более его рецепторами. Такое ингибирование связывания с рецептором может привести к уменьшению или отмене биологической активности, опосредованной связыванием П-13 с его рецептором или рецепторами.

В контексте настоящего описания термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антитела или его антигенсвязывающей части, которое является достаточным для уменьшения или облегчения тяжести и/или продолжительности расстройства или одного или более симптомов, предотвращения прогрессирования заболевания, инициирования регресса заболевания, предотвращения рецидива, развития, появления или прогрессирования одного или более симптомов, связанных с расстройством, обнаружения расстройства или усиления или улучшения профилактического(их) или терапевтического(их) эффекта(ов) другой терапии (например, профилактического или терапевтического средства).

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающей части субъекту, где анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающая часть содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции могут быть составлены с подходящими носителями, наполнителями и другими агентами, которые обеспечивают подходящий перенос, доставку, переносимость и т.п. Множество подходящих составов можно найти в справочнике, известном всем фармацевтическим химикам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, везикулы, содержащие липиды (катионные или анионные) (такие как LIPOFECTINTM), конъюгаты ДНК, безводные абсорбирующие пасты, эмульсии масло-в-воде и вода-в-масле, эмульсии карбовакса (полиэтиленгликоли различной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al., J. Pharm. Sci. Technol. 52:238-311 (1998).

Известны различные системы доставки, которые можно использовать для введения фармацевтической композиции, например инкапсуляция в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, рецептор-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu et al., J. Biol Chem., 262:4429-32 (1987)). Способы введения включают, без ограничения, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить любым удобным способом, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или слизисто-кожные оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и кишечника и т.д.), и ее можно вводить вместе с другими биологически активными агентами.

Фармацевтическую композицию можно доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, что касается подкожной доставки, то при доставке фармацевтической композиции широкое применение находит шприц-ручка. Такое устройство для доставки как ручка может быть многократным или однократным. В многократном устройстве для доставки, таком как ручка, обычно используется сменный

картридж, содержащий фармацевтическую композицию. После того как вся находящаяся в картридже фармацевтическая композиция введена и картридж стал пустым, пустой картридж можно легко выбросить и заменить новым картриджем, содержащим фармацевтическую композицию. Затем устройство для доставки, ручку, можно использовать повторно. В одноразовом устройстве для доставки, ручке, сменного картриджа нет. Вместо этого одноразовое устройство для доставки, ручку, поставляют предварительно заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре внутри устройства. Как только резервуар опорожняется от фармацевтической композиции, устройство полностью выбрасывают.

В некоторых ситуациях фармацевтическая композиция может быть доставлена в системе контролируемого высвобождения. В одном из вариантов осуществления может быть использован насос. В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы; см. *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla. В еще одном варианте осуществления система контролируемого высвобождения может быть размещена вблизи мишени композиции, для чего требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в *Medical Applications of Controlled Release*, см. выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы контролируемого высвобождения обсуждаются в обзоре Langer, *Science* 249:1527-33 (1990).

Инъекционные препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т.п. Эти инъекционные препараты могут быть приготовлены известными способами. Например, препараты для инъекций могут быть приготовлены, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования описанного выше антигена или его соли в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций используют, например, физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные вещества и т.п., которые можно использовать в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, таким как спирт (например, этанол), полиспирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, HCO-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)] и т.д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые можно использовать в комбинации с солюбилизующим агентом, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Приготовленную таким образом инъекцию в некоторых вариантах осуществления помещают в соответствующую ампулу.

Описанные выше фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения готовят в виде дозированных форм в единичной дозе, подходящей для подбора дозы активных ингредиентов. К таким лекарственным формам в единичной дозе относятся, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекции (ампулы),

суппозитории и т.п.

Типичные фармацевтические композиции, содержащие анти-IL-13 антитело, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты, например, в заявке на патент США № 2012/0097565, содержание которой явном виде полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более из вышеупомянутых анти-IL-13 антител и их антигенсвязывающих частей, а также фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в родственном варианте осуществления настоящее изобретение относится к диагностической композиции, содержащей одно или более из вышеупомянутых анти-IL-13 антител и их антигенсвязывающих частей, а также множество реагентов, буферов и носителей для диагностического тестирования. Согласно этому аспекту, фармацевтическая композиция может быть составлена для внутривенного введения, подкожного введения, внутривентриального введения или внутримышечного введения. Кроме того, согласно этому аспекту, фармацевтическая композиция может быть составлена для подкожного введения в виде пластыря с микроиглами. Фармацевтические композиции могут быть составлены для парентерального введения путем болюсной инъекции или постепенной перфузии в течение определенного промежутка времени. Диагностическая композиция может быть составлена для применения *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*.

Типичные агенты, используемые для составления фармацевтических композиций и/или диагностических композиций вышеупомянутых анти-IL-13 антител и их антигенсвязывающих частей, представлены в заявке на патент США № 2014/0341913, которая включена в настоящее описание посредством ссылки. В частности, типичные агенты, используемые для составления фармацевтических композиций вышеупомянутых анти-IL-13 антител и их антигенсвязывающих частей для лечения АД, представлены в заявке на патент США № 2015/0017176, которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

Дозировка и введение

Количество анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающей части, вводимое субъекту в соответствии со способами по настоящему изобретению, обычно представляет собой терапевтически эффективное количество.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может составлять примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг,

примерно 240 мг, от примерно 160 мг до примерно 240 мг, от примерно 180 мг до примерно 240 мг, от примерно 200 мг до примерно 240 мг, от примерно 220 мг до примерно 240 мг, от примерно 100 мг до примерно 220 мг, от примерно 120 мг до примерно 220 мг, от примерно 140 мг до примерно 220 мг, от примерно 160 мг до примерно 220 мг, от примерно 180 мг до примерно 220 мг, от примерно 200 мг до примерно 220 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 120 мг до примерно 200 мг, от примерно 140 мг до примерно 200 мг, от примерно 160 мг до примерно 200 мг, от примерно 180 мг до примерно 200 мг, от примерно 100 мг до примерно 180 мг, от примерно 120 мг до примерно 180 мг, от примерно 140 мг до примерно 180 мг, от примерно 160 мг до примерно 180 мг, от примерно 100 мг до примерно 160 мг, от примерно 120 мг до примерно 160 мг, от примерно 140 мг до примерно 160 мг, от примерно 100 мг до примерно 140 мг, от примерно 120 мг до примерно 140 мг или от примерно 100 мг до примерно 120 мг анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающей части.

В одном из вариантов осуществления композицию по настоящему изобретению вводят один раз. В другом варианте осуществления композицию вводят еженедельно. В другом варианте осуществления композицию вводят в течение двух недель. В другом варианте осуществления композицию вводят в течение трех недель. В другом варианте осуществления композицию вводят в течение четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет, пяти лет, десяти лет на протяжении всего заболевания или всей жизни субъекта. В одном из вариантов осуществления композицию вводят подкожно. В другом варианте осуществления композицию вводят внутривенно. В одном из вариантов осуществления композицию вводят внутривенно один раз с последующим еженедельным подкожным введением.

Доза фармацевтических композиций может меняться в зависимости от возраста, пола, здоровья и веса реципиента, вида сопутствующего лечения, если таковое имеется, частоты лечения и характера желаемого эффекта. Препараты, используемые в качестве доклинических и клинических терапевтических средств или в клинической диагностике, могут быть изготовлены специалистами в соответствии с общепринятыми принципами диагностики и лечения. Диапазоны доз композиций могут быть достаточно большими для достижения желаемого эффекта. Аналогично, доза диагностической композиции может меняться в зависимости от характера диагноза, например, при применении *in vitro* или *in vivo*. В данной области техники известны способы приготовления составов диагностических агентов на основе анти-IL-13 антител и их антигенсвязывающих частей,

например, хелатирование антитела с диагностическим агентом, выбранным из радиометки, колориметрического фрагмента, флуоресцентного фрагмента, хемилюминесцентного фрагмента, ферментативного фрагмента и иммуногенного фрагмента.

Вышеупомянутые композиции и фармацевтические препараты могут быть упакованы в виде наборов. В контексте настоящего описания термин «набор» относится к упакованному продукту, содержащему компоненты, с помощью которых можно вводить анти-IL-13 антитело по настоящему изобретению для лечения АД. Набор в некоторых вариантах осуществления содержит коробку или контейнер, в котором хранятся компоненты набора. На коробку или контейнер наклеивают этикетку или протокол, утвержденный Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами. Коробка или контейнер содержит компоненты по изобретению, которые в некоторых вариантах осуществления содержатся в пластиковых, полиэтиленовых, полипропиленовых, этиленовых или пропиленовых сосудах. Сосуды могут представлять собой пробирки с крышками или флаконы. Набор также может включать инструкции по введению анти-IL-13 антитела.

Комбинированная терапия

В контексте настоящего описания термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических веществ, например анти-IL-13 антитела и другого агента. Другое лекарственное(ые) средство(а) можно назначать для приема одновременно, до или после введения анти-IL-13 антитела. В частности, дополнительный агент представляет собой агент, который является полезным для диагностики и/или при терапии дерматитов.

Термин «комбинация», как во фразе «первый агент в комбинации со вторым агентом», включает одновременное введение первого агента и второго агента, которые, например, могут быть растворены или смешаны в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе, или введение первого агента с последующим введением второго агента или введение второго агента с последующим введением первого агента. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу комбинированного терапевтического лечения и комбинированным фармацевтическим композициям.

Термин «сопутствующий», как и во фразе «сопутствующее терапевтическое лечение», включает введение агента в присутствии второго агента. Способ при сопутствующем терапевтическом лечении включает способы, в которых одновременно вводят первый, второй, третий или дополнительные агенты. Способ при сопутствующем терапевтическом лечении также включает способы, в которых первый или дополнительные агенты вводят в присутствии второго или дополнительных агентов, причем второй или дополнительные агенты, например, могут быть введены ранее. Способ при сопутствующем терапевтическом лечении могут выполнять поэтапно разные исполнители. Например, один исполнитель может вводить субъекту первый агент, а второй исполнитель может вводить субъекту второй агент, при этом этапы введения могут

выполняться в одно и то же время или практически в одно и то же время, или через более длительные промежутки времени при условии, что первый агент (и дополнительные агенты) после введения находится в присутствии второго агента (и дополнительных агентов). Исполнитель и субъект могут быть одним и тем же индивидуумом (например, человеком).

Атопический дерматит

«Атопический дерматит», «AD» или «экзема», используемые в настоящем документе, относятся к воспалительному заболеванию, характеризующемуся хроническим воспалением кожи. Симптомы AD включают, без ограничения, почесуху (кожный зуд и/или ощущение зуда), сухую кожу, зуд, который может быть сильным, особенно ночью, пятна на коже от красного до коричнево-серого цвета, особенно на руках и ногах, лодыжках, запястьях, шее, верхней части груди, веках, внутренних сгибах локтей и коленей, а у младенцев на лице и волосистой части головы, маленькие пузырьки, из которых при расчесывании вытекает жидкость и образуется корка, утолщенную кожу, потрескавшуюся кожу, чешуйчатую кожу, мокнущую кожу, чувствительность кожи, отечность кожи, а также прерывание и/или потерю сна. AD чаще всего начинается в возрасте до 5 лет и может сохраняться в подростковом и взрослом возрасте. У некоторых пациентов AD периодически обостряется, после чего наступают периоды выздоровления, которые могут длиться несколько лет.

В контексте настоящего описания термины «лечить», «лечение» и т.п. означают облегчение симптомов, устранение причины симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, либо предотвращение или замедление появления симптомов AD. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению полезны для снижения частоты возникновения симптомов или показаний, связанных с AD. Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к способам лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или показания, связанного с AD.

В частности, способы по настоящему изобретению полезны для лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака AD. Симптомы или признаки, связанные с AD, которые поддаются лечению в соответствии с этим вариантом осуществления, включают, без ограничения, почесуху; сухую кожу; зуд; пятна на коже от красного до коричнево-серого цвета; маленькие пузырьки, из которых при расчесывании вытекает жидкость и образуется корка; утолщенную кожу; потрескавшуюся кожу; чешуйчатую кожу; мокнущую кожу; чувствительность кожи; и отечность кожи.

В вариантах осуществления направленных на терапию AD способы по настоящему изобретению включают лечение субъектов с повышенными уровнями маркеров, связанных с AD. Примеры маркеров, связанных с AD, включают, без ограничения, эозинофилы периферической крови, иммуноглобулин E (IgE), лактатдегидрогеназу, IL-13, IL-22, хемокин (мотив C-C), лиганд 17 хемокина (CCL17)/хемокин, регулируемый активацией тимуса (TARC), и лиганд 18 хемокина (мотив C-C) (CCL18)/легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC).

В некоторых вариантах осуществления субъектом или пациентом является животное, в некоторых вариантах осуществления - млекопитающее или птица. В некоторых вариантах осуществления субъекта выбирают из группы, состоящей из людей, собак, кошек, свиней, коров, буйволов и лошадей. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем описании, можно использовать для лечения АД у детей в возрасте до 3 лет. Например, способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения младенцев в возрасте менее 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 1,1 месяц или менее 12 месяцев. В других вариантах осуществления способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения детей старше 3 лет, старше 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет или старше 15 лет (включая все возрасты между ними).

В родственных вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем описании, можно использовать для лечения АД у взрослых субъектов. Под «взрослыми» подразумевается, что субъекту исполнилось по меньшей мере 16 лет, включая субъекта в возрасте, например, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 25 лет, 30 лет, 40 лет, 50 лет, 60 лет, 70 лет, 80 лет, 90 лет или старше (включая все промежуточные возрасты).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании раскрыты способы лечения или ослабления по меньшей мере одного симптома АД у нуждающегося в этом субъекта, включающие сначала выбор субъекта, у которого проявлен по меньшей мере один симптом, связанный с АД, и введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающей части.

Выбор субъектов

В некоторых вариантах осуществления способ, раскрытый в настоящем описании, включает сначала выбор субъекта, страдающего АД. В некоторых вариантах осуществления способ, раскрытый в настоящем описании, включает сначала выбор субъекта, у которого был диагностирован АД. Второй этап включает введение композиции по настоящему изобретению, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть.

В контексте настоящего варианта осуществления этап отбора можно использовать для идентификации подгруппы населения, которая более восприимчива к эозинофильному заболеванию. В этих вариантах осуществления у субъекта может проявляться конкретный признак или состояние, связанное с эозинофильным заболеванием. Например, нуждающийся в этом субъект может включать субъекта, страдающего АД.

В других вариантах осуществления этап выбора можно использовать для идентификации подгруппы населения, которая с более высокой вероятностью получит пользу от терапии анти-IL-13 антителом или его антигенсвязывающей частью. Примером такой подгруппы населения являются пациенты с АД, у которых наблюдается

непереносимость или неадекватный ответ на лечение топическими препаратами в течение как минимум четырех недель или которым требуется по меньшей мере один системный курс лечения для контроля АД.

В терапевтических вариантах осуществления, дополнительно включающих выбор восприимчивой популяции субъектов, способы могут включать применение одного или более реагентов и/или инструментов для детектирования специфичных для заболевания маркеров, связанных с АД. Например, маркеры, связанные с АД, могут включать белковые маркеры, такие как повышенный или пониженный уровень IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC или PARC. Также можно использовать комбинацию вышеупомянутых маркеров, например, биомаркера и физиологического маркера.

Варианты осуществления изобретения направлены на лечение субъектов, ранее не получавших лечения, а также ранее проходивших лечение. Субъекты могут включать субъектов, отвечающих на лечение, не отвечающих на лечение, субъектов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием.

Под термином «не получавший лечение» подразумеваются субъекты, которые никогда не подвергались активному лечению АД. Существующие способы терапии АД включают, например, топическую терапию (например, использование кортикостероидных, гидрокортизоновых или антигистаминных кремов; или обертывание пораженного участка топическими кортикостероидами и влажными повязками) или фототерапию (например, воздействие на кожу контролируемым количеством естественного солнечного света или искусственного ультрафиолета А (UVA) и узкополосного ультрафиолета В (UVB) отдельно или в комбинации с лекарствами). В частности, в этом варианте осуществления предложен способ лечения субъектов, страдающих АД, которые ранее подвергались топической терапии.

Соответственно, варианты осуществления изобретения относятся к способам лечения, снижения частоты появления, профилактики или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака АД у субъекта, который ранее получил терапию в отношении АД и который считается невосприимчивым или имеющим рефрактерную или рецидивирующую форму АД после терапии, где способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающей части. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, у которого наблюдается по меньшей мере один симптом или признак, связанный с АД.

Определение эффективности лечения

Согласно другим аспектам изобретения способы лечения АД связаны с определением эффективности лечения. В соответствии с этим вариантом осуществления субъекту вводят композицию, содержащую терапевтически эффективное количество антагонистического анти-IL-13 антитела, и отслеживают изменение маркера, связанного с АД, до и/или после терапии. Терапия считается эффективной, если уровень хотя бы

одного маркера, связанного с AD (например, эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и PARC и т.д.), снижается сразу после введения композиции по сравнению с уровнем маркера у субъекта до введения. Согласно этому варианту осуществления снижение уровня маркера после лечения композицией, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть, составляет по меньшей мере примерно 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более по сравнению с уровнем маркера до лечения композицией (или лечения плацебо) означает, что лечение является эффективным.

В другом варианте осуществления определяют глобальную оценку субъектом тяжести заболевания.

В другом варианте осуществления определяют глобальную оценку клиницистом тяжести заболевания. В еще одном варианте осуществления определяют комбинацию глобальной оценки субъектом тяжести заболевания и глобальной оценки клиницистом тяжести заболевания.

В другом варианте осуществления оценку субъектом тяжести заболевания определяют как до введения антитела или его антигенсвязывающей части (исходный уровень), так и после введения (после лечения), где снижение оценки субъектом тяжести заболевания относительно исходного уровня свидетельствует об эффективности лечения.

В другом варианте осуществления оценку клиницистом тяжести заболевания определяют у субъекта как до введения антитела или его антигенсвязывающей части (исходный уровень), так и после введения (после лечения), где снижение оценки клиницистом тяжести заболевания относительно исходного уровня свидетельствует об эффективности лечения.

В родственных вариантах осуществления определяют совокупную (совокупную оценку) оценку субъекта и оценку клинициста до введения композиции (исходный уровень) и после введения композиции (уровень после лечения), где снижение совокупной оценки после лечения относительно исходного уровня свидетельствует об эффективности лечения.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, увеличение или уменьшение уровня биомаркера, связанного с AD, можно определить путем сравнения (i) уровня биомаркера, измеренного у субъекта в определенный момент времени после введения композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть, с (ii) уровнем биомаркера, измеренным у пациента до введения композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть (т.е. «исходное измерение»). Определенный момент времени, в который измеряют биомаркер, может составлять, например, через примерно 4 часа, 8 часов, 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня,

5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 15 дней, 20 дней, 35 дней, 40 дней, 50 дней, 55 дней, 60 дней, 65 дней, 70 дней, 75 дней, 80 дней, 85 дней или более после введения композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, после введения композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть у субъекта может наблюдаться повышение или снижение уровня одного или более из: эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC. Например, примерно через 1 день, 4 дня, 8 дней, 15 дней, 22 дня, 25 дней, 29 дней, 36 дней, 43 дня, 50 дней, 57 дней, 64 дня, 71 день или 85 дней после введения первой, второй, третьей или четвертой дозы композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть, у субъекта согласно настоящему изобретению может наблюдаться увеличение или уменьшение количества эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC на по меньшей мере примерно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более от исходного уровня (где «исходный уровень» определяют как уровень у субъекта эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC непосредственно перед первым введением).

Настоящее изобретение также включает способы определения того, подходит ли субъект для терапии композицией, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть. Например, если у индивидуума до получения композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть, наблюдается уровень биомаркера, связанного с AD, который указывает на болезненное состояние, то индивидуума идентифицируют как подходящего пациента, для которого введение композиции по настоящему изобретению (композиции, содержащей анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающую часть) будет полезным. В родственных вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы лечения подходящих субъектов, где подходящий субъект может быть более восприимчивым к AD.

В других вариантах осуществления диагностический способ может быть подкреплён данными анализа экспрессии генов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта, получающего лечение анти-IL-13 антителом или его антигенсвязывающей частью, оценивают в различные моменты времени с помощью множества специфических и глобальных маркеров. Специфический маркер может представлять собой биомаркер или физиологический маркер, описанный выше.

Кроме того, родственные варианты осуществления изобретения относятся к

способам мониторинга субъектов, проходящих терапию против АД, включающим определение параметра до и после терапии. В других вариантах осуществления параметр выбирают из глобальной оценки субъектом тяжести заболевания; глобальной оценки клиницистом тяжести заболевания; глобального впечатления субъекта (например, на основе оценки самочувствия); гистологических показаний и оценки заболевания с поправкой на стадию; количества и тяжести нежелательных явлений, возникших во время лечения (ТЕАЕ) (в совокупности называемых «макроскопическими оценками»).

В вышеупомянутых вариантах осуществления, относящихся к мониторингу терапии АД на основе макроскопических оценок, снижение оценки субъектом/клиницистом тяжести заболевания, гистологии/стадии или количества ТЕАЕ после лечения составляет по меньшей мере 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более по сравнению с уровнями до лечения свидетельствует об эффективной терапии. Аналогичным образом, увеличение показателей улучшения и/или самочувствия после лечения по меньшей мере на 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90% или более или как минимум в 1 раз, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 2,0 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 3,0 раза или более по сравнению с показателями, полученными до лечения, свидетельствует об эффективной терапии.

Авторами заявки специально включено в настоящее описание полное содержание всех цитируемых ссылок. Кроме того, когда количество, концентрация или другое значение или параметр даны в виде диапазона или списка верхних и нижних значений, такое представление данных следует понимать как конкретное раскрытие всех диапазонов, образованных из любой пары любого верхнего предела диапазона или значения и любого нижнего предела диапазона или значения, независимо от того, раскрыты ли диапазоны отдельно. Если в настоящем описании указан диапазон числовых значений, то если не указано иное, этот диапазон включает его конечные точки, а также все целые и дробные числа в пределах этого диапазона. Объем настоящего изобретения не следует рассматривать как ограниченный конкретными значениями, указанными при определении диапазона.

ПРИМЕРЫ

Представлено глобальное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 в параллельных группах с подбором оптимальной дозы для оценки эффективности и безопасности цендакимаба у взрослых

субъектов с АД от умеренной до тяжелой степени. Субъекты, участвующие в исследовании, также должны быть кандидатами для системной терапии, определенными как имеющие непереносимость или неадекватный ответ на лечение топическими препаратами в течение как минимум 4 недель, или которым ранее требовалась системная терапия для контроля заболевания.

После завершения периода скрининга продолжительностью до 4 недель примерно 200 подходящих субъектов (по 50 субъектов в каждой группе) рандомизируют (1:1:1:1) в группы введения либо цендакимаба (720 мг QW, 720 мг Q2W или 360 мг QW), либо плацебо. Назначение лечения будет стратифицировано по географическому региону (Япония и остальные регионы мира); только в остальных регионах мира рандомизация также будет стратифицирована по тяжести заболевания на основе исходного показателя vIGA-AD (3 [умеренная] или 4 [тяжелая]). Рандомизацию будут проводить в первый день (исходный уровень) с использованием системы технологии интерактивного ответа (IRT).

В этом исследовании сначала будет изучен общий профиль пользы/риска дозы цендакимаба 720 мг, вводимой подкожно один раз в неделю (SC QW). Поскольку это будет первое клиническое исследование для дополнительной оценки профиля безопасности и эффективности цендакимаба при более высоких кумулятивных воздействиях, во время исследования будут выполняться дополнительные оценки безопасности, такие как увеличение частоты посещений исследовательского центра, непрерывная слепая оценка безопасности по данным исследования, надзор со стороны внутренней группы управления безопасностью (SMT) и надзор со стороны внешнего независимого комитета по мониторингу данных (DMC), подробно описанные в примере 2.6, для гарантии того, что безопасность субъектов контролируется адекватным образом.

Будут проводиться клинические лабораторные тесты, сбор жизненно важных показателей, физикальные осмотры (включая рост и вес), тесты на беременность, оценка клинических симптомов, анализ исхода, сообщаемого субъектом, концентраций сывороточного цендакимаба, уровня сывороточных антител к цендакимабу (для оценки иммуногенности), сопутствующих лекарственных средств и нежелательных явлений (НЯ). До и после лечения будет выполняться измерение соответствующих биомаркеров, включая, без ограничения, эозинофилы периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназу, IL-13, IL-22, CCL17 (TARC) и CCL18 (PARC).

Хотя сопутствующее лечение базовой терапией для облегчения симптомов АД запрещено в периоды лечения и последующего наблюдения в рамках исследования, субъекты, у которых после рандомизации наблюдаются непереносимые симптомы АД, могут использовать препараты экстренной помощи, описанные в примере 4.4.

Максимальная продолжительность участия субъектов в этом исследовании составляет примерно 36 недель.

Субъекты будут проходить скрининг продолжительностью до 4 недель. Субъекты будут участвовать в скрининге длительностью до 4 недель (период скрининга). В течение периода лечения субъекты получат в общей сложности 16 доз исследуемого продукта

(ИП), вводимых внутривенно один раз в неделю, начиная с дня 1/неделя 0 и заканчивая неделей 15. На неделе 16 субъекты совершат последний визит во время лечения для оценки безопасности и эффективности. После последнего визита во время лечения на неделе 16 субъекты вступают в 16-недельный период наблюдения и совершат два дополнительных визита для оценки безопасности, клинического статуса, РК/PD и уровня сывороточных антител к цендакимабу. Первый визит во время последующего наблюдения совершают через 8 недель после последнего визита во время лечения (неделя 24), а последний визит во время последующего наблюдения/окончания исследования будет совершен через 16 недель после последнего визита во время лечения (неделя 32).

Лица, ответственные за проведение настоящего исследования, должны соблюдать слепой режим до завершения формирования базы данных по первичному анализу, которая, по прогнозам, начнет формироваться после завершения оценки всех субъектов на неделе 16/в конце лечения. К лицам, работающим в слепом режиме, могут относиться, без ограничения: врач, участвующий в клиническом исследовании, научный сотрудник, участвующий в клиническом исследовании, менеджер клинического исследования, специалист по статистике, участвующий в исследовании, менеджер по управлению данными, программисты, сотрудники, участвующие в клиническом исследовании.

Исследование будет проводиться в соответствии с Международным советом по гармонизации (ICH) технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком/надлежащей клинической практики (GCP) и в соответствии с применимыми нормативными требованиями.

1.1 - Продолжительность исследования субъектов

Максимальная продолжительность участия субъектов в этом исследовании составляет примерно 36 недель.

Субъекты будут участвовать в периоде скрининга продолжительностью до 4 недель. После рандомизации субъекты вступят в фазу лечения в рамках исследования и получат в общей сложности 16 доз ИП, начиная с 1-го дня (исходный уровень) и заканчивая на неделе 15.

На 16-й неделе субъекты совершат визит в конце периода лечения для оценки безопасности и эффективности. После визита в конце периода лечения на 16-й неделе субъекты вступят в 16-недельный период последующего наблюдения с двумя дополнительными визитами для оценки безопасности, клинического статуса, РК/PD и уровня сывороточных антител к цендакимабу. Первый визит в период последующего наблюдения будет совершен через 8 недель после визита в конце периода лечения (24-я неделя), а последний визит в период последующего наблюдения/окончания исследования будет совершен через 16 недель после визита в конце периода лечения (32-я неделя).

Окончание исследования

Окончание исследования определяют либо как дату последнего визита последнего субъекта для последующего наблюдения после лечения, либо как дату последней точки сбора данных от последнего субъекта, необходимых для первичного, вторичного и/или

поискового анализа, как указано в протоколе, в зависимости от того, какая дата наступит позже.

1.2 - Исследуемая популяция

1.2.1 - Количество субъектов

Во всем мире будет рандомизировано примерно 200 взрослых субъектов (в возрасте от 18 до 75 лет) с умеренным и тяжелым AD.

1.2.2 - Критерии включения

Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

На момент подписания формы информированного согласия (ICF) субъект должен быть в возрасте от ≥ 18 до ≤ 75 лет и иметь массу тела ≥ 40 кг (88,2 фунта). Субъекты в Японии на момент подписания ICF также должны быть совершеннолетними (≥ 20 лет).

Субъект имеет хронический AD, определенный согласно Hanifin и Rajka (см., например, Tada, Japan Med. Assoc. J. 45:460-65 (2002)), в течение ≥ 1 года до исходного визита (день 1).

Субъект страдает от умеренной до тяжелой степени, активным и симптоматическим AD, определенным в день исходного визита (день 1) согласно всем следующим критериям:

BSA $\geq 10\%$ и

оценка EASI ≥ 16 , и

vIGA-AD ≥ 3 , и

оценка интенсивности зуда по шкале NRS ≥ 4 .

Субъект должен иметь документально подтвержденную историю неадекватного ответа на лечение топическими препаратами в течение по меньшей мере 4 недель, за исключением случаев, когда топическое лечение было по каким-либо причинам нецелесообразным с медицинской точки зрения (например, из-за важных побочных эффектов, рисков безопасности и/или предшествующей непереносимости) или требовалась системная терапия для контроля заболевания, где

неадекватный ответ определяют как одно или оба из:

неспособность достижения и/или сохранения состояния активности заболевания, сравнимого с IGA от 0 [чистая кожа] до 2 [легкая степень], несмотря на лечение с ежедневным нанесением TCS средней до более высокой активности (\pm TCI в зависимости от ситуации) в течение как минимум 4 недель (28 дней) или в течение максимально допустимого периода, рекомендованного в инструкции по применению продукта, в зависимости от того, какой из этих периодов короче, ИЛИ

необходимость системной терапии для контроля заболевания.

Субъект должен быть готов применять стабильную дозу топического смягчающего средства (продаваемого без рецепта увлажняющего крема) два раза в сутки в течение ≥ 7 дней до исходного визита и продолжать применение на протяжении всего исследования. Дополнительные требования, связанные с применением топического смягчающего

средства на протяжении всего исследования, описаны в примере 4.3.

Субъект должен взять на себя обязательство во время исследования избегать длительного пребывания на солнце и не использовать солярии, солнечные лампы или другие источники ультрафиолетового света.

Субъекты, принимающие на текущий момент времени сопутствующие лекарственные препараты по любой причине, отличной от АД, такие как ингаляционные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст) или стабилизаторы тучных клеток (например, кромолин натрия) при астме, должны придерживаться стабильного режима, определяемого как отказ от начала приема нового препарата, изменения дозы или прекращения приема препарата в течение 7 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до дня 1 и в течение всего периода лечения в рамках исследования.

Женщины детородного возраста должны быть согласны использовать высокоэффективный метод контрацепции. Высокоэффективными методами контрацепции являются методы, которые сами по себе или в комбинации приводят к снижению индекса Перля до менее чем 1% в год при последовательном и правильном использовании. Женщина детородного возраста (FCBP) является женщиной, которая: 1) в какой-то момент достигла менархе, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не находится в естественном постменопаузальном периоде (аменорея после лечения рака не исключает детородный потенциал) в течение по меньшей мере 24 месяцев подряд (т.е. у них были менструации в любое время в течение предшествующих 24 месяцев подряд) и должна:

До начала терапии в рамках исследования иметь два отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и во время последнего визита в рамках последующего наблюдения. Это применимо, даже в случае истинного воздержания* субъекта от гетеросексуальных контактов.

Либо взять на себя обязательство по истинному воздержанию* от гетеросексуальных контактов (что должно ежемесячно контролироваться и отражаться в исходной документации), либо дать согласие на применение высокоэффективной контрацепции и быть в состоянии ее соблюдать без перерывов на протяжении всего исследования и в течение 5 месяцев после приема последней дозы ИП.

Допустимыми методами контроля над рождаемостью в этом исследовании являются следующие:

а. комбинированная гормональная (содержащая эстроген и прогестаген) контрацепция, которая может быть пероральной, интравагинальной или трансдермальной. Примечание: Интравагинальные и трансдермальные комбинированные гормональные контрацептивы не одобрены Управлением здравоохранения Японии и поэтому не являются допустимыми методами контрацепции для субъектов, включенных в исследование в этом регионе.

b. гормональная контрацепция, содержащая только прогестаген, связанная с подавлением овуляции, которая может быть пероральной, инъекционной или имплантируемой. Примечание: гормональная контрацепция, содержащая только прогестаген, не одобрена Управлением здравоохранения Японии и, следовательно, не является допустимым методом контрацепции для субъектов, включенных в исследование в этом регионе.

c. установка внутриматочной спирали (IUD)

d. установка внутриматочной системы, высвобождающей гормон (IUS)

e. двусторонняя маточная окклюзия

f. партнер, подвергшийся вазэктомии

g. сексуальное воздержание.

Субъект готов получать еженедельные подкожные (SC) инъекции на протяжении всего исследования. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения каких-либо анализов/процедур, связанных с исследованием. Субъект желает и способен соблюдать график визитов во время исследования и другие требования протокола.

*Истинное воздержание приемлемо, если это предпочтительный и обычный образ жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарное, овуляционное, симптоматическое, постовуляционное), абстиненция (прерванный половой акт) и метод лактационной аменореи не являются приемлемыми методами контрацепции.

1.2.3 - Критерии исключения

Наличие любого из следующих критериев служит причиной для исключения субъекта из участия в исследовании:

Признаки активного и/или сопутствующего воспалительного заболевания кожи (например, себорейного дерматита, псориаза, острого аллергического контактного дерматита и т.д.), которое может помешать исследователю или субъекту оценить АД.

Признаки острого обострения АД между этапом скрининга и исходным уровнем/рандомизации (например, удвоение показателя EASI между этапом скрининга и исходным уровнем)

Использование топических лечебных препаратов, которые могут повлиять на оценку АД (например, кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, дегтя, кремов на основе антибиотиков, топических антигистаминных препаратов) в течение 7 дней после визита в день 1.

Получение узкополосной фототерапии UVB (NB-UVB) или широкополосной фототерапии в течение 4 недель до исходного визита.

Признаки иммуносупрессии, субъект получает или получал системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие препараты (например, азатиоприн, циклоспорин, системные кортикостероиды, IFN- γ , ингибиторы Янус-киназы, метотрексат, микофенолатмофетил и т.д.) в течение 4 недель до исходного визита.

Лечение иммуномодулирующими биопрепаратами следующим образом:

a. Дупилумаб в течение 3 месяцев после исходного визита.

b. Биопрепараты, истощающие клетки, включая ритуксимаб, в течение 6 месяцев до исходного визита.

c. Другие иммуномодулирующие биопрепараты в течение 5 периодов полувыведения (если известно) или за 16 недель до исходного визита, в зависимости от того, что дольше.

d. Сопутствующее лечение другим ИП, включая участие в интервенционном исследовании COVID-19. Потенциальные субъекты не могут участвовать в параллельном исследовании ИП или получать ИП в течение 5 периодов полувыведения препарата до подписания ICF для участия в этом исследовании. Кроме того, для субъектов, которые получили исследуемую вакцину против COVID-19 в рамках клинического исследования до первого скринингового визита, их включение в исследование необходимо отложить до тех пор, пока биологическое воздействие вакцины не стабилизируется, что определяется путем обсуждения между исследователем и врачом, проводящим клиническое исследование.

e. Получение живой аттенуированной вакцины в течение одного месяца до первого скринингового визита или предполагается необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной во время исследования. Введение любой живой аттенуированной вакцины будет запрещено во время исследования вплоть до последнего визита в рамках последующего наблюдения.

f. Предшествующее лечение цендакимабом (ранее известным как RPC4046 и АВТ-308).

g. Нарушение функции печени или стойкое увеличение уровня аспаратаминотрансферазы/глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы в сыворотке (AST/SGOT) или аланинаминотрансферазы/глутаминопировиноградной трансаминазы в сыворотке (ALT/SGPT), в 2 или более раз превышающее верхнюю границу нормы (ULN), или увеличение уровня общего билирубина, в 1,5 раза превышающее ULN. В исследовании могут участвовать субъекты с клинически незначительным увеличением уровня общего билирубина, связанным с синдромом Жильбера.

h. Активная хроническая или острая инфекция кожи, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными, противопротозойными или противогрибковыми средствами в течение 2 недель до дня 1, или поверхностные инфекции кожи в пределах 1 недели до дня 1.

i. Активная паразитарная/гельминтная инфекция или подозрение на паразитарную/гельминтную инфекцию. Субъекты с подозрением на инфекцию могут участвовать, если результаты клинических и/или лабораторных анализов исключают наличие до рандомизации инфекции в активной форме.

j. Текущая инфекция (включая, без ограничения, гепатит В или С, вирус иммунодефицита человека [HIV] или туберкулез, определенные согласно стандартному протоколу лечения и как указано в примере 3.1, для исключения которых необходимо тестирование во время скрининга).

к. Предшествующая инфекция коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) в течение 4 недель до скрининга. Симптомы должны полностью исчезнуть, и, по оценке исследователя и консультации с врачом, проводящим клинические исследования, отсутствие каких-либо последствий, которые могли бы подвергнуть участника более высокому риску при получении лечения в рамках исследования. Дополнительные рекомендации по тестированию на SARS-CoV-2 во время скрининга см. в примере 3.1.3.

l. Беременность или кормление грудью.

m. Идиопатическая анафилаксия в анамнезе или серьезная иммунологическая реакция (например, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция или сывороточная болезнь) на агент, содержащий иммуноглобулин G (IgG). Критерием исключения также является известная гиперчувствительность к любому ингредиенту исследуемого продукта (ИП).

n. В анамнезе рак или лимфопролиферативное заболевание, за исключением успешно вылеченного нематастатического плоскоклеточного или базальноклеточного рака кожи или адекватно вылеченного рака шейки матки *in situ*, в пределах 5 лет до скрининга.

o. Злоупотребление алкоголем или наркотиками в течение 5 лет до начала скрининга.

p. Любое серьезное заболевание, отклонение лабораторных показателей от нормы или психиатрическое заболевание, которые препятствуют участию субъекта в исследовании.

q. Любое состояние, включая наличие отклонений лабораторных показателей от нормы, которые подвергают субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

r. Любое другое состояние, которое затрудняет интерпретацию данных исследования.

Пример 2 - Процедуры

В этом примере описаны оценки и процедуры, проводимые в ходе исследования. День введения первой дозы ИП определяют как день 1 (исходный уровень/доза).

Рекомендуется планировать осуществление визитов в рамках исследования на утро. По возможности последовательность этапов оценки должна оставаться постоянной и выполняться примерно в одно и то же время суток на протяжении всего исследования.

2.1 - Период скрининга

Скрининговой оценке будут подвергаться все субъекты для определения соответствия критериям участия в исследовании. Эти оценки должны быть завершены в течение 28 дней (4 недель) до получения первой дозы ИП, если ниже иное не указано. Во время проведения данного исследования ни при каких обстоятельствах не должно быть никаких отступлений от протокола.

Скрининговые процедуры будут проходить все субъекты для определения

соответствия критериям участия в исследовании. Все скрининговые процедуры должны быть завершены в течение 4 недель до получения первой дозы ИП.

Во время скринингового визита субъекты получают инструмент на портативном устройстве для сообщения пациентом о результатах в электронном виде (ePRO). После завершения учебного модуля субъект будет ежедневно вводить оценку интенсивности зуда по NRS в течение как минимум последней недели (7 дней) в период скрининга (до дня 1); однако значение оценки критериев включения будет оцениваться в день 1 (исходный уровень/до введения дозы).

Будут проведены лабораторные анализы по безопасности и выполнены все процедуры оценки. Показатели лабораторных анализов в период скрининга должны демонстрировать соответствие субъекта критериям; однако, при необходимости, анализируемые образцы могут быть получены повторно (и проанализированы в центральной лаборатории) в пределах окна скрининга.

Письменное, подписанное и датированное информированное согласие субъекта должно быть получено руководителем клинических исследований или уполномоченным лицом до выполнения любых процедур, связанных с исследованием. Копия подписанного информированного согласия должна быть предоставлена субъекту для отчетности.

Во время скрининга после получения информированного согласия/согласия недееспособного будут выполнены следующие исследования:

Оценка критериев включения/исключения

Демографические и исходные характеристики

История болезни, включая статус атопии (документация по истории АД, других атопических состояний и прошлой фармакотерапии АД и других атопических состояний), а также сведения о любой предшествующей терапии или процедурах для лечения АД или других атопических состояний. Предыдущая терапия и сопутствующая терапия (включая все процедуры, проведенные ≤ 28 дней до скрининга).

Оценку нежелательных явлений начинают, когда субъект подписывает форму информированного согласия/согласия недееспособного. На протяжении всего исследования необходимо прилагать все усилия по тщательному выявлению возможных НЯ или серьезных НЯ (СНЯ). После получения согласия от субъектов НЯ/СНЯ будут регистрироваться при каждом визите в рамках исследования. В примере 6 приведено определение НЯ/СНЯ, описаны процедуры мониторинга и отчетности.

Гематология, химия, коагуляционная панель и анализ мочи (центральная лаборатория). Для оценки профиля безопасности ценакаимаба будут проведены следующие лабораторные тесты по оценке безопасности:

Гематология: количество эритроцитов (RBC), общее и дифференциальное количество лейкоцитов (WBC) (базофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов), количество тромбоцитов, гемоглобин (hgb), гематокрит (hct), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)

Химический анализ крови: показатели, включенные во все необходимые временные точки биохимического анализа, включают натрий, калий, хлорид, кальций, магний, фосфат, азот мочевины крови, глюкозу (случайная, в моменты времени, не требующие голодания), альбумин, щелочную фосфатазу, креатинин, креатинфосфокиназу (СРК), ALT/SGPT, AST/SGOT, гамма-глутамилтрансферазу (GGT), амилазу, общий билирубин, связанный билирубин и С-реактивный белок (CRP); кроме того, только в день 1 и неделю 6/ЕОТ/ЕТ получают панель липидов натошак (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности) и глюкозу натошак (вместо случайной глюкозы).

Коагуляция: протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) и международное нормализованное отношение (INR).

Анализ мочи: лейкоциты, удельный вес, билирубин, кровь, глюкоза, кетоны, pH, белок и уробилиноген.

Тестирование на вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и HIV (центральная лаборатория) будет проводиться только в период скрининга.

HBV: в период скрининга будет проведен тест на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) и тест на основные антитела к вирусу гепатита В (HBcAb). Субъекты с положительным результатом теста на HBsAg будут исключены из исследования. Пациентам с положительным результатом теста только на HBcAb будет необходимо выполнить тест на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) HBV. Если тест на ДНК HBV окажется положительным, субъект будет исключен из исследования. Если тест ДНК HBV будет отрицательным (без противовирусной терапии) и уровень ALT и AST \leq ULN, субъект будет иметь право на участие в этом исследовании.

HCV: будет проведен тест на антитела к HCV (анти-HCV IgG). Субъекты с положительным результатом на анти-HCV антитела и положительным подтверждающим тестом (рибонуклеиновая кислота HCV [РНК]) будут исключены из исследования. Право на участие будут иметь субъекты с результатами теста, подтверждающими очищение от инфекции HCV (например, субъекты, положительные на анти-HCV антитела, но отрицательные на РНК HCV), которые не получали анти-HCV терапию в течение как минимум 12 недель.

HIV: будет проведен тест на анти-HIV антитела. Субъекты с положительным результатом теста на HIV (результат иммуноферментного анализа [ELISA], подтвержденный вестерн-блоттингом) будут исключены из исследования.

Тестирование на туберкулез (TB) будет проводиться только в период скрининга. Активный TB должен быть исключен в соответствии с требованиями местной медицинской практики. Туберкулез необходимо оценивать с помощью кожной пробы на туберкулез, теста QuantiFERON Gold или другого анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA) (например, T-SPOT). Субъекты с латентным TB должны иметь документы о прохождении профилактического лечения в соответствии с местными стандартами медицинской помощи. Соответствие требованиям субъектов с

неопределенным результатом любого теста IGRA должно обсуждаться в каждом конкретном случае с медицинским наблюдателем спонсора или уполномоченным лицом. Субъекты с латентным ТБ, которые прошли лишь частичное лечение или в настоящее время получают профилактическое лечение, будут исключены из рандомизации.

Сывороточный тест на беременность (только для FCBP). В период скрининга женщины детородного возраста должны пройти тест на β -субъединицу сывороточного хорионического гонадотропина человека (β -hCG). Определение β -hCG в моче (или сыворотке) будет проводиться в первый день и в более поздние сроки. В случае положительного результата анализа мочи субъект не должен получать дозу, и для подтверждения результатов должен пройти сывороточный тест на беременность. В период скрининга и во время каждого последующего визита в рамках исследования исследователь будет консультировать FCBP субъектов о мерах предосторожности в случае беременности на протяжении всего исследования.

Физикальный осмотр: будет проведен полный физикальный осмотр (включая оценку состояния сердца, легких, головы и шеи, живота, неврологическое обследование и оценку состояния конечностей).

Рост и вес

Жизненно важные показатели: во время каждого визита будут оценивать частоту сердечных сокращений, артериальное давление (систолическое и диастолическое), частоту дыхания и температуру. Кровяное давление и пульс будут оценивать в положении сидя и после того, как субъект успокоится. Можно использовать автоматизированное валидированное устройство, если таковое имеется.

Электрокардиограмма (ЭКГ): Одну ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать у субъекта в состоянии покоя только во время скринингового визита, которую могут провести повторно для подтверждения любых отклонений от нормы.

Оценка активности заболевания AD:

vIGA-AD

EASI

BSA

зуда по NRS

2.1.1 - Дополнительная информация, относящаяся к оценке результатов лабораторных тестов на безопасность

Анализ образцов будет проводиться в центральной лаборатории. Подробная информация о сборе и отправке образцов, отчет о результатах, нормальные значения лабораторных показателей и отчет об аномальных значениях будут предоставляться в центр проведения исследования до начала его работы в виде Руководства по проведению лабораторных анализов в рамках исследования. Результаты анализа будут предоставляться центральной лабораторией в каждый центр проведения исследования.

Дополнительные и повторные лабораторные тесты по безопасности могут проводиться местной лабораторией по усмотрению исследователя. Поскольку данные

местных лабораторий не будут собирать в электронной форме истории болезни (eCRF), по возможности образец также следует отправлять в центральную лабораторию. Кроме того, при сборе образцов для выполнения лабораторных тестов по безопасности для дополнительной оценки НЯ также рекомендуется, по возможности, собирать образцы сыворотки и отправлять их в центральную лабораторию для оценки ADA и РК. Лабораторные анализы образцов, необходимые для подтверждения соответствия критериям участия в исследовании (например, анализ функции печени, серологическая панель и т.д.), должны выполняться в центральной лаборатории, если во время скрининга требуется повторное тестирование. Повторное тестирование конкретных лабораторных показателей для подтверждения соответствия критериям включения допускается один раз во время скрининга. Если после повторного тестирования субъект по-прежнему не соответствует критериям включения, его следует считать, как не прошедшим скрининг.

2.1.2 - Неудачный скрининг и повторный скрининг потенциальных субъектов

Неудачный скрининг определяют в отношении субъекта, который дал информированное согласие/согласие недееспособного, но оказался не соответствующим критериям включения и/или исключения. Субъекты, которые изначально оказались не соответствующими критериям включения/исключения, могут пройти повторный скрининг в соответствии с оценкой исследователя. Субъекты, прошедшие повторный скрининг, должны будут повторно дать согласие и пройти все необходимые процедуры во время скринингового визита. Субъекты могут быть подвергнуты повторному скринингу только один раз для участия в исследовании без предварительной консультации с медицинским наблюдателем.

2.1.3 - Повторный скрининг субъектов, у которых развился COVID-19 в период скрининга

В этом исследовании не требуется проведение молекулярных тестов на бессимптомную инфекцию COVID-19. Однако в регионах с более строгими местными требованиями или институциональной практикой возможно проведение скрининга на бессимптомный с целью соблюдения действующих местных рекомендаций. Кроме того, в отношении некоторых субъектов может возникнуть подозрение на симптоматическую инфекцию COVID-19 или некоторые из них могут иметь подтвержденную симптоматическую инфекцию COVID-19, или во время периода скрининга у субъектов может быть обнаружено бессимптомное течение инфекции COVID-19. В таких случаях субъекты могут считаться подходящими для участия в исследовании после удовлетворения всем критериям включения/исключения, связанным с активной инфекцией, и после соответствия следующим критериям:

С момента первого появления симптомов или положительного результата теста прошло не менее 10 дней (20 дней в случае тяжелого/критического заболевания), и

С момента последнего повышения температуры без применения жаропонижающих препаратов прошло не менее 24 часов, и

Симптомы (например, кашель и одышка) исчезли, и, по мнению исследователя,

отсутствуют последствия COVID-19, которые могли бы подвергнуть субъекта более высокому риску при получении лечения в рамках исследования, и

Отрицательный результат повторного молекулярного теста на COVID-19 согласно институциональным, местным или региональным рекомендациям.

2.2 - Период лечения

В день 1, перед рандомизацией, оценки на исходном уровне (включая оценку результатов лабораторных тестов и необязательную биопсию кожи) будут завершены до введением исследуемого продукта. Исследователь оценит всю доступную информацию, чтобы подтвердить соответствие субъекта критериям включения.

Скрининговые лабораторные тесты будут использоваться для определения соответствия критериям включения для рандомизации, за исключением тестов на беременность, которые должны быть подтверждены результатами теста в день 1.

Тест мочи (или сыворотки) на беременность должны пройти все женщины детородного возраста в день 1, а результаты оценены до рандомизации. До рандомизации необходимо получить отрицательный результат теста на беременность. Если результат теста мочи на беременность положительный, но предполагается, что он является ложноположительным, то для подтверждения статуса беременности в местной лаборатории в центре проведения исследования должен быть выполнен тест сыворотки крови на беременность.

Исходные лабораторные тесты будут выполнены в день 1 для сравнения с повторными тестами. Однако результаты этих тестов не будут доступны до рандомизации в день 1.

Исходные значения vIGA-AD, EASI, BSA и полученная от субъекта оценка зуда по NRS, полученные в день 1, будут использоваться для оценки соответствия субъекта критериям включения; точка данных стратификации для оценки vIGA-AD будет предоставлена для рандомизации.

После подтверждения соответствия критериям включения и завершения выполнения оценок на исходном уровне подходящие субъекты будут рандомизированы в день 1 для получения лечения. Будут выполняться последующие визиты, оценки и процедуры.

Оценка критериев включения/исключения для подтверждения соответствия критериям (только в день 1)

Сопутствующая терапия

Оценка НЯ/СНЯ. Кроме того, начиная с дня 1 следует фиксировать отказы или неисправности устройства (т.е. предварительно наполненного шприца), а также следует собирать НЯ, связанные с устройством.

Гематология, химия, панель липидов натошак и анализ мочи.

Тест мочи на беременность (только для FCBP)

Будет проводиться физикальный осмотр (полный физикальный осмотр (включая оценку состояния сердца, легких, головы и шеи, брюшной полости, неврологическое

обследование и оценку состояния конечностей) или сокращенное (промежуточный/краткий) физикальный осмотр (включая области с ранее отмеченными отклонениями и/или связанные с любыми новыми жалобами от субъекта).

Масса

Жизненно важные признаки

Сывороточные антитела к цендакимабу

Оценка РК цендакимаба в сыворотке крови

Оценка биомаркеров цельной крови и сыворотки крови

Серологическая оценка SARS-CoV-2.

Фармакогенетическая оценка, если применимо в соответствии с государственными и местными правилами, будет проведена один раз в день 1 (примечание: образец можно получить при любом последующем визите).

Дополнительная биопсия кожи

Оценка активности и эффективности заболевания AD:

vIGA-AD

EASI

BSA

SCORAD

зуд по NRS

SF PROMIS о нарушениях сна

DLQI

ХАДС

введение ИП

В примере 2.5 подробно описана оценка эффективности и измерения результатов, проводимые на протяжении всего исследования.

2.2.1 - Окончание лечения или досрочное прекращение

Субъекты, завершившие фазу лечения в рамках исследования (неделя 16) или досрочно прекратившие участие в исследовании по какой-либо причине (т.е. субъекты, не дошедшие до недели 16), совершат визит ЕОТ/ЕТ. Следует приложить все усилия для завершения выполнения всех оценок субъектов, преждевременно прекративших участие в исследовании, которые подробно описаны для визита ЕТ, выполненного как можно ближе к моменту прекращения исследования. Если прекращение исследования происходит во время запланированного регулярного визита, следует совершить визит ЕТ и выполнить все соответствующие процедуры визита ЕТ. Кроме того, эти субъекты должны совершить визиты последующего наблюдения.

2.3 - Период последующего наблюдения

За всеми субъектами будут наблюдать в течение 16 недель после визита ЕОТ/ЕТ для получения сообщений о НЯ, а также о СНЯ, о которых исследователю стало известно впоследствии в любой момент времени, и относительно которых имеется подозрение о связи с ИП, как описано в Примере 6.1. Субъекты осуществят первый визит (неделя 24) и

последний визит (неделя 32) последующего наблюдения через 8 и 16 недель, соответственно, после завершения визита ЕОТ/ЕТ. 16-недельный период последующего наблюдения субъектов, преждевременно прекративших участие в исследовании, должен отсчитываться от даты последнего визита в рамках исследования, совершенного во время фазы лечения (например, визита ЕТ), и, следовательно, визиты последующего наблюдения могут быть осуществлены раньше, чем на неделе 24 и неделе 32.

2.4 - Оценка эффективности

Исследователи выполняют следующие оценки эффективности, включая валидированную глобальную оценку исследователем атопического дерматита, индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе, % площади поверхности тела (BSA) и индекс SCORing атопического дерматита. Клинические оценки эффективности атопического дерматита будут выполняться опытным и квалифицированным медицинским персоналом, имеющим опыт проведения клинических исследований АД.

Перед проведением оценок все специалисты по оценке эффективности должны пройти и задокументировать обучение по конкретным протоколам и применимым шкалам оценки эффективности. Чтобы обеспечить согласованность и уменьшить вариативность, все дерматологические клинические оценки любого отдельного субъекта должен выполнять, по возможности, один и тот же специалист по проведению оценки на протяжении всего исследования; только в редких случаях, когда назначенный специалист по оценке не может выполнить оценку, допускается ее выполнение резервным опытным и квалифицированным специалистом по оценке, прошедшим подготовку по протоколам. Следует приложить все усилия, чтобы во время всех визитов в рамках исследования оценку данного субъекта выполнял один и тот же специалист по оценке.

2.4.1 - Валидированная глобальная оценка исследователя

vIGA-AD представляет собой валидированную 5-балльную оценку, предназначенную для глобальной оценки тяжести ключевых острых клинических признаков АД, включая эритему, индурацию/появление папул, мокнутие/образование корок (исключая лихенификацию). Оценка по шкале чистая кожа (0), почти чистая (1), легкая степень (2), средняя степень (3) и тяжелая степень (4) будет выполняться при плановом визите, указанном в примере 1. vIGA-AD необходимо проводить до оценки EASI. IGA является статической оценкой, проводимой без учета баллов, полученных при предыдущем визите.

2.4.2 - Индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе

EASI представляет собой комплексную систему оценок, выполняемую исследователем на основе доли каждой из четырех областей тела (голова и шея, верхние конечности, нижние конечности и туловище), пораженных АД, и интенсивности каждого из четырех основных признаков АД (например, эритемы, уплотнения/образования папул, эксфолиации и лихенификации) и основана на 4-балльной шкале: 0 (отсутствуют), 1 (легкая степень), 2 (умеренная степень) и 3 (тяжелая степень). Оценку четырех основных клинических признаков выполняют отдельно для четырех областей тела: головы и шеи,

верхних конечностей, туловища (включая подмышки и пах) и нижних конечностей (включая ягодицы). Общий балл EASI варьирует от 0 до 72, где более высокие баллы указывают на заболевание более тяжелой степени.

2.4.3 - Площадь поверхности тела

Площадь пораженной поверхности тела будет рассчитываться по сумме количества отпечатков ладоней на коже, пораженной атопическим дерматитом, на определенном участке тела. Количество отпечатков ладоней на коже, пораженной атопическим дерматитом, на определенном участке тела можно использовать для определения степени (%) поражения AD данного участка тела. При измерении за единицу отпечатка ладони принимают размер руки каждого отдельного испытуемого с сомкнутыми пальцами. BSA будет вычисляться исследователем или уполномоченным лицом по правилу 1% отпечатка ладони, согласно которому площадь, представленная ладонью со всеми пятью сложенными вместе пальцами, составляет примерно 1% BSA испытуемого.

2.4.4 - Индекс SCOR атопического дерматита

SCORAD представляет собой шкалу оценки атопического дерматита, которая объединяет степень (от 0 до 100), тяжесть (от 0 до 18) и субъективные симптомы (от 0 до 20), основанные на зуде и бессоннице, каждый из которых оценивается (от 0 до 10). В рамках проведения оценки субъект будет оценивать субъективные симптомы (зуд и бессонницу).

2.5 - Оценки эффективности, сообщаемые субъектами, и измерение результатов

Оценки эффективности, сообщаемые субъектами, и измерение результатов, относящихся к AD, включают следующие оценки:

Числовую шкалу оценки зуда

Краткую форму 8a PROMIS о нарушениях сна

Пациент-ориентированное измерение экземы

Дерматологический индекс качества жизни

Госпитальную шкалу тревоги и депрессии

2.5.1 - Числовая шкала оценки зуда

Зуд будет оцениваться субъектом путем оценки зуда по NRS, разработанной и валидированной в виде одного параметра, результата, сообщаемого пациентом (PRO) об интенсивности зуда. Клинический ответ определяют по изменению пикового показателя зуда по NRS на 2-4 балла относительно исходного уровня. Интенсивность зуда будет оцениваться на основе данных за последние 24 часа с помощью валидированной 11-балльной шкалы NRS в диапазоне от 0 («нет зуда») до 10 («сильнейший зуд, который только можно вообразить»). Субъект будет вести электронный дневник, записывая интенсивность зуда ежедневно в течение 4-й недели и впоследствии еженедельно (например, во время визита/в дни введения исследуемого продукта в рамках исследования) вплоть до недели 16.

2.5.2 - Краткая форма PROMIS о нарушениях сна

Краткая форма 8a PROMIS о нарушениях сна представляет собой опросник из 8

вопросов, предназначенный для сбора информации об оценке субъектом качества сна, его глубины и восстановления после сна за последнюю неделю. Анкета оценивается по следующей формуле: [сумма вопросов x 8) ÷ количество ответов на вопросы]. Чем выше общий балл, тем тяжелее симптом. Сумма баллов менее 24 указывает на отсутствие или незначительное нарушение сна, 24-28 - на легкое нарушение, 29-38 - на умеренное нарушение и более 38 - на тяжелое нарушение сна.

Субъект будет заполнять анкету в центре проведения исследования во время визитов в рамках исследования.

2.5.3 - Измерение пациент-ориентированной экземы

РОЕМ является валидированным инструментом, используемым для мониторинга тяжести атопической экземы. РОЕМ представляет собой анкету из 7 пунктов, заполняемую субъектом для оценки тяжести экземы за последнюю неделю. Каждый из 7 вопросов имеет одинаковый вес, а ответы оцениваются от 0 до 4 с общим диапазоном баллов от 0 до 28: на сегодняшний день два опубликованных исследования в целом в равной степени показали, что минимально важное изменение (MIC) РОЕМ составляет 3 балла (Howells, 2018).

Субъект будет заполнять анкету в центре во время визитов в рамках исследования.

2.5.4 - Дерматологический индекс качества жизни

DLQI будет заполняться субъектом во время визитов в рамках исследования. Это простой в использовании опросник качества жизни (QOL), предназначенный для самостоятельного заполнения и состоящий из 10 вопросов, связанных с оценкой субъектами влияния кожных заболеваний на различные аспекты их качества жизни за последнюю неделю. Вопросы оцениваются по шкале от 0 до 3, что дает возможный общий диапазон баллов от 0 (означающее отсутствие влияния кожных заболеваний на качество жизни) до 30 (означающее максимальное влияние на качество жизни).

2.5.5 - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

HADS представляет собой опросник, заполняемый субъектом, по которому оцениваются тревожность и депрессия у непсихиатрической популяции. HADS имеет две подшкалы (депрессия и тревога), каждая из которых состоит из 7 вопросов. Ответы основаны на относительной частоте симптомов за последнюю неделю, оцениваемой по четырех-балльной шкале от 0 (симптомы полностью отсутствуют) до 3 (симптомы действительно являются очень частыми). HADS заполняется субъектом во время визитов в рамках исследования.

2.6 - Оценки безопасности

Параметры безопасности, описанные в примере 1, которые будут оцениваться в этом исследовании, аналогичны параметрам, использованным в ранее проведенных или проводимых в настоящее время клинических исследованиях цендакимаба. В этом протоколе реализован тщательный мониторинг безопасности клинических и лабораторных результатов как медицинскими наблюдателями спонсора, так и исследователями. Поскольку это будет первое клиническое исследование, в котором будет

дополнительно изучен профиль безопасности и эффективности цендакимаба при более высоких кумулятивных воздействиях, дополнительные меры по минимизации риска, такие как частота визитов в центр проведения исследования, непрерывный проводимый в слепом режиме анализ безопасности на основе данных в рамках исследования, надзор со стороны внутренней группы контроля безопасности (SMT) и надзор со стороны внешнего независимого комитета по мониторингу данных (DMC) будут осуществляться на протяжении всей фазы 2 исследования, чтобы обеспечить адекватный мониторинг безопасности субъектов. Ниже приведен обзор дополнительных мер по контролю безопасности, предусмотренных в исследовании.

2.6.1 - Частота посещения центров

Все субъекты будут еженедельно посещать центр проведения исследования в течение первых 3 недель для регулярного мониторинга безопасности, введения ИП и 30-минутного периода наблюдения после введения ИП. Субъекты либо будут посещать клинику еженедельно в течение 16-недельного периода лечения, либо начиная с 3-й недели, субъекты будут иметь возможность посещать клинику раз в две недели для введения ИП, а в другие недели получать инъекции на дому, вводимые приходящей медсестрой.

Субъекты, воспользовавшиеся услугами медсестры на дому, должны будут посещать центр как минимум каждые 2 недели (например, на неделе 4 [визит 5/день 29], неделе 6 [визит 7/день 43], неделе 8 [визит 9/день 57], неделе 10 [визит 11/день 71], неделе 12 [визит 13/день 85], неделе 14 [визит 15/день 99] и неделе 16 [визит 17/день 113]), для выполнения дополнительных оценок безопасности, таких как сбор образцов для лабораторных тестов по безопасности, оценки также могут быть выполнены исследователем и персоналом в центре проведения исследования. Персонал центра будет также поддерживать связь с субъектом, воспользовавшимся оказанием медицинских услуг на дому, во время любых визитов (в течение 24 часов) для оценки любых изменений, связанных с приемом лекарства и оценки нежелательных явлений, чтобы обеспечить непрерывность осуществляемого контроля безопасности следователем и персоналом центра.

2.6.2 - Анализ данных по безопасности в слепом режиме

С самого начала исследования (определенного как первое, в котором субъекты рандомизированы в группы) непрерывный анализ данных по безопасности в слепом режиме будет проводиться внутренней рабочей группой/членами группы по анализу данных в слепом режиме. Кроме того, данные по безопасности также будут регулярно оцениваться SMT, и отдельные члены SMT также могут участвовать в непрерывном анализе полученных в рамках исследования данных, связанных с активностью. Ожидаемая частота проведения этих запланированных анализов указана ниже:

- Предварительный промежуточный анализ безопасности в слепом режиме с участием внутренней рабочей группы и SMT также будет проводиться после получения лечения ИП первыми 8 субъектами в течение не менее 4 недель. Аналогичный анализ

также будет выполняться после получения лечения первыми 8 японскими пациентами в течение не менее 4 недель. Целью этих предварительных промежуточных анализов будет проводимый в слепом режиме анализ данных в совокупности для оценки любых потенциальных клинически значимых результатов по безопасности на ранних этапах проведения исследования.

С самого начала исследования (определенного как первое с рандомизированными в группы субъектами) непрерывный анализ безопасности в слепом режиме будет проводиться внутренней рабочей группой/членами группы по анализу данных примерно ежемесячно. При необходимости на разовой основе может проводиться более частый анализ.

2.6.3 - Внутренняя группа контроля безопасности

В дополнение к постоянному мониторингу безопасности, проводимому исследователями и рабочим персоналом, спонсорская группа контроля безопасности (SMT) будет анализировать без привлечения специалистов извне кумулятивные и интервальные, полученные в слепом режиме данные по НЯ, AESI, СНЯ, случаи прекращения лечения из-за НЯ и аномальные результаты лабораторных тестов. SMT состоит из ведущих представителей многочисленных специалистов спонсора, участвовавших в разработке цендакимаба. Объем, выполнение, процессы и сфера ответственности определяются стандартной рабочей инструкцией (SOP) спонсора.

Оценки безопасности на уровне субъекта или исследования, а также любые последующие рекомендации и/или действия, связанные с проведением исследования, предоставляемые SMT, будут осуществляться только на основе данных, полученных только в слепом режиме. DMC будет получать информацию о соответствующих решениях на уровне субъекта или исследования, принятых SMT.

2.6.4 - Наблюдение за безопасностью комитетом по мониторингу данных

DMC, независимый от рабочей группы и SMT, был создан для обеспечения дополнительного уровня контроля за безопасностью. DMC будет выполнять консультативные функции, давая рекомендации рабочей группе и SMT на основе своей независимой оценки данных о безопасности. Члены внутренней рабочей группы/группы по анализу данных или SMT также могут консультироваться с DMC на разовой основе на протяжении всего исследования для обсуждения соответствующих результатов по безопасности (например, AESI, СНЯ, результатов, связанных с прекращением участия субъекта и т.д.), которые могут возникнуть в ходе проведения исследования.

2.7 - Оценка антител к лекарственному препарату

Образцы сыворотки для оценки уровня антител к цендакимабу в крови будут получены перед введением дозы, во время визита ЕОТ/ЕТ и визитов последующего наблюдения в различные моменты времени.

Подробная информация о процедурах, которым необходимо следовать при сборе, обработке, хранении, отправке и тестировании образцов, будет задокументирована в отдельном Руководстве по проведению лабораторных анализов.

Образование сывороточных антител к цендакимабу будут контролировать для оценки влияния иммуногенности на безопасность, РК и эффективность цендакимаба. Влияние иммуногенности будет оцениваться путем совместного рассмотрения результатов РК, фармакодинамических данных и данных по иммуногенности. При необходимости образцы будут храниться для дополнительного анализа.

Может быть проведен дополнительный анализ образцов, положительных на ADA, включая, при необходимости, оценку нейтрализующих антител. Образцы будут храниться до 5 лет после завершения исследования.

2.8 - Фармакокинетика

Образцы сыворотки для оценки концентрации цендакимаба будут получены перед введением дозы во время визитов в рамках исследования, во время визита ЕОТ/ЕТ и во время визитов последующего наблюдения в различные моменты времени.

Подробная информация о процедурах, которым необходимо следовать при сборе, обработке, хранении, отправке и тестировании образцов, будет задокументирована в отдельном Руководстве по проведению лабораторных анализов.

2.9 - Биомаркеры, фармакодинамика, фармакогеномика

2.9.1 - Оценки биомаркеров цельной крови и сыворотки

Образцы крови будут получены перед введением дозы во время визита ЕОТ/ЕТ и визитов последующего наблюдения в различные моменты времени для оценки уровней различных биомаркеров в цельной крови и сыворотке, включая, без ограничения, эозинофилы периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназу, IL-13, IL-22, CCL17 (TARC) и CCL18 (PARC) и возможные оценки серологического статуса SARS-CoV-2, в различные моменты времени. Сыворотку будут собирать для измерения серологии SARS-CoV-2 (общие антитела к вирусу SARS-CoV-2 или IgG) в соответствии с национальными и местными правилами. Следует отметить, что сыворотку будут собирать для серологического исследования SARS-CoV-2 в день 1 (исходный уровень), во время визита ЕОТ/ЕТ, а также примерно через 4 недели после документально подтвержденной или подозреваемой инфекции SARS-CoV-2, если применимо.

Образец для фармакогенетического анализа будет взят только в одной временной точке, и запланирован на день 1 (см. Пример 1), для оценки биомаркеров, включая, без ограничения, характеристику однонуклеотидного полиморфизма (SNP) IL-13. Образец для фармакогенетического анализа будет взят у субъектов при условии получения необходимых государственных и местных разрешений. При необходимости образец для фармакогенетического анализа может быть взят в любой последующий момент времени в ходе исследования.

Эти образцы будут отправлены в центральную лабораторию для анализа. Подробная информация о процедурах, которым необходимо следовать при сборе, обработке, хранении и транспортировке образцов, будет задокументирована в отдельном Руководстве по проведению лабораторных анализов.

2.9.2 - Оценка тканевых биомаркеров

Биопсия кожи будет необязательной, но будет иметь решающее значение для полного понимания ответа на эти способы лечения у пациентов с АД. Что касается будущих исследований, то наличие как можно большего количества образцов кожи также позволит лучше понять, какие тканевые показатели могут иметь полноценные заменители крови/сыворотки, а что можно точно оценить только с помощью биопсии. Биопсия кожи из места того же поражения АД будет взята на исходном уровне, во время визита ЕОТ/ЕТ и во время последнего визита последующего наблюдения. Для сравнения на исходном уровне будет взята биопсия прилегающей неповрежденной кожи, чтобы обеспечить контрольную точку. Образцы будут либо заморожены, помещены в формалин, либо направлены для выполнения эквивалентного процесса, при необходимости, для экспериментального конечного использования материала (например, отдельную обработку для экстракции РНК). Подробная информация о процедурах биопсии будет представлена в Руководстве по проведению лабораторных анализов.

Пример 3 - Описание лечения в рамках исследования

3.1 - Описание исследуемого(ых) продукта(ов)

Активным ингредиентом цендакимаба является рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1, направленное против человеческого IL-13. Исследуемые препараты (цендакимаб и растворы плацебо для инъекций) следует хранить при температуре от 2 до 8°C. ИП не должен быть заморожен. Маркировка будет соответствовать GCP и любым другим местным нормативным требованиям. Во время исследования ИП будет отпускаться в предварительно заполненных шприцах (PFS), предоставленных Спонсором.

Раствор цендакимаба для инъекций (или плацебо) будет предоставляться в виде стерильной жидкости в PFS в концентрации 180 мг/мл (или плацебо); в исследовании будет использоваться объем 2,0 мл, а ИП будет упакован в картонные коробки (по 2 PFS в коробке).

Дополнительные инструкции, касающиеся обращения с ИП, подготовки, отпуска пациентам и применения, будут представлены в отдельном Фармацевтическом Руководстве.

3.2 - График проведения лечения

Две инъекции объемом 2 мл будут вводиться подкожно (SC) один раз в неделю с использованием PFS с 180 мг/мл цендакимаба (активный ИП) или соответствующим плацебо. Для соблюдения слепого режима, все субъекты, независимо от назначенного им лечения, получают 2 инъекции либо активного ИП, либо плацебо, либо их комбинации. Субъекты будут рандомизированы 1:1:1:1 в одну из следующих групп лечения:

720 мг цендакимаба SC один раз в неделю в течение 16 недель, который будет вводиться посредством 2 инъекций активного ИП каждую неделю.

720 мг цендакимаба SC один раз в две недели в течение 16 недель. Начиная с исходного визита, будут вводить 2 инъекции активного ИП. В альтернативные недели будут вводить 2 инъекции плацебо.

- 360 мг цендакимаба SC один раз в две недели в течение 16 недель. Начиная с исходного визита, будут вводить 1 инъекцию активного ИП и 1 инъекцию соответствующего плацебо. В альтернативные недели еженедельно будут вводить 2 инъекции плацебо в слепом режиме.

- Соответствующее плацебо SC один раз в неделю в течение 16 недель, которое будет вводиться в виде 2 инъекций плацебо каждую неделю.

Первые 3 дозы ИП необходимо вводить в клинике. В течение первых трех визитов для введения дозы субъекты должны будут оставаться в клинике в течение не менее 30 минут для дальнейшего наблюдения. По усмотрению исследователя количество инъекций, вводимых в клинике, и период наблюдения после инъекции могут быть увеличены при необходимости в соответствии с местными требованиями.

После этого введение двух SC инъекций ИП будет продолжаться еженедельно до визита на неделе 15. Начиная с 3-й недели (4-й визит/22-й день), субъекты могут посещать клинику раз в две недели для введения ИП и получать альтернативную еженедельную инъекцию дома, вводимую лицензированным поставщиком медицинских услуг на дому. Субъекты, которые пользуются услугами медицинского работника на дому, должны будут посещать клинику как минимум каждые 2 недели (например, на неделе 4 [визит 5/день 29], неделе 6 [визит 7/день 43], неделе 8 [визит 9/день 57], неделе 10 [визит 11/день 71], неделе 12 [визит 13/день 85], неделе 14 [визит 15/день 99] и неделе 16 [визит 17/день 113]) во время фазы лечения в рамках исследования для плановых сборов образцов для лабораторных тестов и дополнительной оценки безопасности и эффективности. Кроме того, в те недели, когда ИП не вводится в клинике, с субъектом будет связываться персонал учреждения (в течение 24 часов) с целью оценки любых изменений, связанных с приемом лекарства, и побочных эффектов.

Субъекты, для которых в их регионе услуги поставщика медицинских услуг на дому недоступны или которые решили не пользоваться этой услугой, должны будут еженедельно посещать клинику для получения всех инъекций ИП.

Две дозы следует вводить SC в разные места: в живот или другое подходящее альтернативное место, включая бедро или заднюю часть плеча (каждый раз меняя место инъекции), избегая попадания в кровеносные сосуды, утолщенную или чувствительную кожу, шрамы, фиброзную ткань, растяжки, синяки, покраснения, невусы и другие дефекты кожи.

3.2.1 - Введение поставщиком медицинских услуг на дому

Начиная с 3-й недели, субъекты могут посещать клинику раз в две недели для введения ИП, и в альтернативные недели получать инъекции на дому, вводимые приходящей медсестрой. Субъекты, воспользовавшиеся услугами медицинской сестры на дому, должны будут посещать клинику как минимум каждые 2 недели (например, на неделе 4 [визит 5/день 29], неделе 6 [визит 7/день 43], неделе 8 [визит 9/день 57], неделе 10 [визит 11/день 71], неделе 12 [визит 13/день 85], неделе 14 [визит 15/день 99] и неделе 16 [визит 17/день 113]) во время фазы лечения в рамках исследования для плановых

сборов образцов для лабораторных анализов, а также для дополнительной оценки безопасности и эффективности. Медицинские работники на дому будут обучены и смогут следить за реакциями в месте инъекции во время введения. В течение 24 часов после визита представителя медицинских услуг на дому с субъектом свяжется персонал клиники для оценки любых изменений, связанных с введением лекарства, и/или нежелательных явлений. Субъекты, для которых в их регионе услуги медицинской сестры на дому недоступны или которые решили не пользоваться услугами медсестры на дому, должны будут еженедельно посещать клинику для получения инъекций.

3.2.2 - Пропущенная(ые) доза(ы)

Если субъекты не могут получить дозу в обычный запланированный день:

они могут получить дозу в течение ± 3 дней после обычного дня введения дозы, а затем продолжить получение доз в обычный день на следующей неделе.

если нет возможности для получения дозы в течение ± 3 дней после обычного дня приема, субъекту следует подождать и принять следующую дозу в обычный день приема на следующей неделе.

Любые пропущенные дозы будут зафиксированы в протоколах исследования. Если пропущены 3 или более последовательных доз, субъекту будет необходимо окончательно прекратить прием ИП.

3.2.3 - Передозировка

Передозировкой считается любая доза ИП, введенная субъекту или принятая субъектом, которая превышает дозу, указанную в протоколе. Информации о передозировке цендакимаба нет. О любой передозировке, сопровождающейся или не сопровождающейся сопутствующими НЯ, необходимо незамедлительно сообщать медицинскому наблюдателю (см. пример 6.1). О любых дозах ИП, вводимых чаще, чем с перерывом минимум 3 календарных дней между введениями доз, разрешенных окном посещений, как описано в примере 3.2.2, следует сообщать как о передозировке.

3.2.4 - Подбор дозы

В этом исследовании не предусмотрен подбор дозы. Субъекты, которые не могут переносить назначенную им дозу ИП, по решению исследователя, будут полностью отстранены от приема ИП.

3.2.5 - Рекомендации по временному прерыванию дозирования

Введение дозы субъекту следует прервать (временное прекращение приема ИП), если произойдет любое из следующих событий:

У субъекта развивается любое НЯ, у него возникло интеркуррентное заболевание, или он перенес серьезное хирургическое вмешательство, которые, по мнению исследователя, могут представлять для субъекта необоснованный риск в случае продолжения лечения в рамках исследования.

У субъекта наблюдается одно или более серьезных отклонений лабораторных показателей от нормы. Для подтверждения лабораторные тесты следует повторить в течение 48-72 часов с момента первого обнаружения отклонения от нормы, если это

возможно.

У субъекта имеется инфекция, требующая парентерального лечения антибиотиками, противогрибковыми, противовирусными, противопаразитарными или противопротозойными препаратами.

При инфекции, требующей пероральное лечение антибиотиками, противогрибковыми, противовирусными, противопаразитарными или противопротозойными препаратами в течение более 2 недель, прерывания введения ИП не требуется; однако исследователь должен определить, отвечает ли прерывание дозирования интересам субъекта.

При местных инфекциях и рецидивирующих инфекциях исследователь должен определить соответствующие действия, связанные с прерыванием ИП. В зависимости от тяжести инфекции исследователь должен связаться с медицинским наблюдателем, чтобы определить, будут ли дополнительные действия, такие как прекращение ИП, отвечать интересам субъекта.

Для субъектов, в отношении которых возникает подозрение или у которых подтверждена симптоматическая инфекция COVID-19, или у субъектов обнаружено бессимптомное течение инфекции COVID-19 во время периода лечения. Введение ИП должно быть временно прервано до тех пор, пока не будут выполнены следующие условия:

Для симптоматических субъектов:

С момента первого появления симптомов или положительного результата теста прошло не менее 10 дней (20 дней в случае тяжелого/критического заболевания), и

С момента последнего повышения температуры без применения жаропонижающих препаратов прошло не менее 24 часов, и

Симптомы (например, кашель и одышка) исчезли, и

По мнению исследователя, отсутствуют последствия COVID-19, которые могли бы подвергнуть субъекта более высокому риску при получении лечения в рамках исследования, и

Отрицательный результат повторного молекулярного теста на COVID-19 согласно институциональным, местным или региональным рекомендациям.

Для бессимптомных субъектов:

С момента положительного результата теста прошло не менее 7 дней (от даты сбора, а не даты получения результатов теста).

Отрицательный результат повторного молекулярного теста на COVID-19 согласно институциональным, местным или региональным рекомендациям и/или требованиям.

Решение о прекращении приема ИП принимается по усмотрению лечащего врача. Однако до прекращения введения дозы исследователь может связаться с медицинским наблюдателем. Как только отклонения лабораторных показателей от нормы стабилизируются или состояние разрешится, дозирование ИП может быть возобновлено по усмотрению исследователя, предпочтительно во время следующего планового визита.

Также можно обратиться к медицинскому наблюдателю для обсуждения сроков и целесообразности повторного введения ИП. Если пропущены 3 или более последовательных доз, субъекту необходимо окончательно прекратить прием ИП, как определено в Примере 3.2.6.

3.2.6 - Критерии прекращения введения доз

Введение дозы субъекту необходимо будет окончательно прекратить (прекращение лечения), если у субъекта возникнет какое-либо из событий, перечисленных ниже, после начала введения ИП.

СНЯ, относительно которого имеется подозрение, что оно связано с ИП, и, по мнению спонсора, продолжение лечения в рамках исследования может представлять необоснованный риск для субъекта.

Имеет место любое из следующих серьезных отклонений лабораторных показателей от нормы, предположительно связанных с ИП. Перед окончательным прекращением приема ИП лабораторные тесты следует повторить для подтверждения в течение 48-72 часов с момента первого обнаружения отклонения или когда это возможно.

Число нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^3/\text{мкл}$

Количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$

Значения ALT и/или AST $>3 \times \text{ULN}$ при общем билирубине $>2 \times \text{ULN}$ или INR $>1,5$, исключая подтвержденный синдром Жильбера и терапевтическую антикоагулянтную терапию.

ALT и/или AST $>5 \times \text{ULN}$ в течение более 2 недель.

ALT и/или AST $>8 \times \text{ULN}$

У пациента тяжелая или серьезная (по оценкам исследователя) оппортунистическая инфекция (предполагающая ослабленный иммунитет у субъекта).

Получен диагноз злокачественного новообразования, за исключением рака шейки матки *in situ* или плоскоклеточного или базальноклеточного рака кожи, если его можно успешно вылечить путем местной резекции.

Возникает анафилактическая реакция или другая тяжелая системная реакция (например, гиперчувствительность, аллергия или аутоиммунная реакция), которая по мнению исследователя или спонсора предположительно связана с ИП.

Возникло 2 отдельных случая тяжелых реакций в месте инъекции (ISR), которые продолжались более 24 часов.

Тяжелая ISR определяется как ISR, проявляемая в виде симптомов, вызывающих сильный дискомфорт/боль; симптомов, требующих медицинской/хирургической помощи/вмешательства; мешающая в повседневной жизни (ADL), включая неспособность выполнять повседневные социальные и функциональные действия (например, абсентеизм и/или постельный режим); и/или когда требуется медикаментозная терапия

Появление беременности

Использование запрещенных системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих препаратов.

Использование системной терапии спасения.

Пропускает 3 или более последовательных дозы.

Этим субъектам будет предложено сохранить участие в исследовании и выполнить все необходимые оценки в рамках исследования (за исключением дозирования ИП), которые остались, и оценки в рамках периода последующего наблюдения. Чтобы предотвратить потерю данных, сотрудники центра проведения исследования будут поддерживать связь с субъектами по телефону или электронной почте, которые не поддерживают контакт с исследователем. Любому субъекту, преждевременно прекратившему участие в исследовании, будет предложено осуществить визит ЕТ, а также первый и последний визиты последующего наблюдения.

3.3 - Упаковка и маркировка

Этикетка(и) для ИП будет включать имя спонсора, адрес и номер телефона, номер протокола, название ИП, лекарственную форму и дозировку (если применимо), количество ИП в контейнере, номер партии, дату истечения срока годности (если применимо), идентификационный номер лекарственного средства/номер набора, инструкции по дозировке, условиям хранения и необходимые заявления о мерах предосторожности и/или нормативные положения, если применимо. Этикетка может включать дополнительную информацию в соответствии с местными правилами.

Растворы цендакимаба и плацебо незначительно отличаются по внешнему виду, и, когда они представлены во флаконах, небольшое различие в цвете ИП практически неотличимо. Таким образом, для соблюдения слепого режима для PFS будет использоваться этикетка, наклеенная на шприцы с активным препаратом и плацебо (наносимая во время упаковки/маркировки).

3.4 - Учет и утилизация исследуемого продукта

Заявитель (или уполномоченное лицо) рассмотрит вместе с исследователем и соответствующим персоналом центра проведения исследования процесс возврата, утилизации и/или уничтожения ИП, включая распределение обязанностей, выполняемых центром и заявителем (или уполномоченным лицом).

Все поставки ИП и плацебо будут учитываться в соответствии с GCP. Для каждого субъекта будет вестись индивидуальный учет ИП, и исследователь должен вести строгий учет поставок ИП, полученных в ходе исследования. Этот учет должны включать количество и даты поставок исследуемого продукта, получения, выдачи и введения субъекту в центре проведения исследования или службой предоставления медицинских услуг на дому, либо возврата назначенным сотрудником центра, службой предоставления медицинских услуг на дому, либо возврат спонсору. В случае возникновения ошибок или нарушений в поставках клинических препаратов исследователь должен немедленно связаться с поставщиком ИП и наблюдателем исследования. Копии записей по учету ИП будут предоставлены каждым исследователем для включения в основной файл исследования после завершения формирования базы данных. Наблюдатель исследования будет периодически проверять запасы ИП, имеющиеся у исследователя или фармацевта,

для проверки учета всех использованных ИП.

Заявитель будет предоставлять ИП только указанным субъектам данного исследования в соответствии с процедурами, описанными в настоящем протоколе исследования. После окончания исследования наблюдатель исследования, в случае необходимости, обеспечит уничтожение всех ИП и всех контейнеров с лекарствами, неиспользованных в центре проведения исследования, при условии предоставления соответствующей документации. Если уничтожение в центре невозможно, все неиспользованные лекарства и контейнеры, при необходимости, будут возвращены Спонсору или уполномоченному лицу. Наблюдатель исследования выполнит окончательный учет, упакует, запечатает и подготовит к отправке. Организация по проведению клинических исследований (CRO) проверит, что окончательный отчет по учету лекарственных средств подготовлен и сохранен исследователем в основном файле исследования.

3.5 - Соответствие исследуемого продукта

Заявитель должен гарантировать, что ИП будет использоваться только в соответствии с протоколом, и что субъекты получают четкую инструкцию о том, как принимать ИП, и что каждый субъект полностью соблюдает назначенный ему режим дозирования. Несоблюдение инструкций по использованию исследуемого продукта определяется как прием менее 80% или более 120% доз ИП в течение всего исследования. Во время исследования будут вестись записи об использованных ИП и интервалах между визитами. Учет лекарства будет выполняться наблюдателем в центре проведения исследования во время визита и по завершении исследования. ИП должен выдаваться исследователем или квалифицированным лицом под руководством Заявителя. Необходимо вести журнал учета лечения/выдачи лекарства.

Пример 4 - Сопутствующие лекарственные средства и процедуры

Все способы лечения (включая рецептурные и безрецептурные [ОТС] лекарственные средства, растительные и диетические добавки, модификации диеты и процедуры), использованные субъектами в течение 4 недель (28 дней) до первого скринингового визита или в любой момент во время исследования, рассматриваются как предшествующее или сопутствующее лечение и должны быть задокументированы в соответствующем разделе eCRF. Кроме того, будет задокументирована история предыдущего лечения AD.

Обо всех сопутствующих способах лечения, включая кровь и продукты крови, использованные в пределах 28 дней до первого скринингового визита и до последнего визита последующего наблюдения по вопросам безопасности или заключительного визита в пределах исследования, необходимо регистрировать в eCRF.

4.1 - Разрешенные сопутствующие лекарственные средства и процедуры

Во время исследования разрешены следующие сопутствующие лекарственные средства:

Разрешены пероральные антигистаминные препараты; однако доза и режим

должны оставаться стабильными, по меньшей мере, за 2 недели до дня 1 (исходный уровень), недели 16 (визит ЕОТ/ЕТ). Субъектам также следует воздерживаться от приема препарата в течение 24 часов до визита в рамках исследования.

Субъекты могут применять ингаляционные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст) или стабилизаторы тучных клеток (например, кромолин натрия) по показаниям, отличным от АД, таким как астма, если они используют стабильные дозы/схемы в течение как минимум 4 недель до первого скринингового визита, и схемы лечения должны оставаться стабильными на протяжении всего периода лечения в рамках исследования. Если прием одного из этих препаратов был недавно прекращен, он должен быть прекращен как минимум за 4 недели до первого скринингового визита.

Разрешается корректировка дозы, необходимая по медицинским показаниям (например, для лечения непредвиденных обострений и т.д.); однако изменения должны соответствовать местным рекомендациям по лечению. Кроме того, следует проконсультироваться с медицинским наблюдателем, чтобы обсудить потенциальное влияние изменений лекарственных средств.

Офтальмологические кортикостероиды разрешены пациентам, получающим стабильную дозу для лечения аллергического конъюнктивита.

Если это не запрещено, субъектам могут назначаться любые другие лекарственные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний или побочных эффектов, если исследователь сочтет это необходимым. После дня 1 добавление сопутствующих препаратов или любое изменение дозировки должно быть ограничено препаратами, которые считаются необходимыми с медицинской точки зрения.

4.2 - Запрещенные сопутствующие лекарственные средства и процедуры

Во время исследования не разрешено введение лекарственных или терапевтических средств, применяемых для лечения других заболеваний, которые, как известно, влияют на АД (например, системные кортикостероиды, микофенолат-мофетил, гамма-интерферон (IFN- γ), ингибиторы Янус-киназы, биологические терапевтические средства, TCS (кроме случаев, когда они назначаются для терапии спасения), TCI, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, фототерапия и др.).

Дополнительные сведения, касающиеся сопутствующих препаратов и процедур, запрещенных на протяжении всего исследования, изначально указаны в критериях исключения (Пример 5.3), перечисленных ниже.

Топические лекарственные средства, которые могут оказать влияние на оценку АД (например, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, дегти, кремы с антибиотиками, местные антигистаминные препараты) в течение 7 дней до визита в день 1 и на протяжении всего исследования.

Лечение системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными, противопротозойными или противогрибковыми средствами в пределах 2 недель до дня 1; однако во время исследования будет разрешено использование для лечения побочных

эффектов, связанных с инфекцией.

Узкополосная фототерапия UVB (NB-UVB) или широкополосная фототерапия в пределах 4 недель до исходного визита и на протяжении всего исследования.

Системные иммунодепрессивные или иммуномодулирующие препараты (например, азатиоприн, циклоспорин, системные кортикостероиды, IFN- γ , ингибиторы Янус-киназы, метотрексат, микофенолат-мофетил и т.д.) в пределах 4 недель до исходного визита и на протяжении всего исследования.

Лечение следующими иммуномодулирующими биологическими препаратами и на протяжении всего исследования:

Дупилумаб в пределах 3 месяцев после исходного визита.

Биологические препараты, разрушающие клетки, в том числе ритуксимаб, в пределах 6 месяцев до исходного визита.

Другие иммуномодулирующие биологические препараты в пределах 5 периодов полувыведения (если известно) или за 16 недель до исходного визита, в зависимости от того, что дольше.

За исключением пероральных антигистаминных препаратов, любые дополнительные лекарственные средства и/или способы лечения, которые могут оказать влияние на АД, также запрещены на протяжении всего исследования.

Из-за потенциального влияния на АД воздействия ультрафиолетового света субъекты также должны избегать длительного пребывания на солнце и не использовать солярии, солнечные лампы или другие источники ультрафиолетового света во время исследования.

Одновременное лечение другим ИП, включая участие в интервенционном исследовании COVID-19, запрещено на протяжении всего периода исследования. Потенциальные субъекты не могут участвовать в параллельном исследовании ИП или получать ИП в течение 5 периодов полувыведения препарата до подписания ICF/согласия недееспособного на это исследование. Кроме того, для субъектов, которые получили исследуемую вакцину против COVID-19 в рамках клинического исследования до первого скринингового визита, их регистрацию необходимо отложить до тех пор, пока биологическое воздействие вакцины не стабилизируется, что будет определяться в ходе обсуждения между исследователем и врачом клинического исследования.

Живые аттенуированные вакцины запрещены в течение одного месяца до первого скринингового визита и на протяжении всего исследования.

Если не запрещено, субъектам могут назначаться любые другие лекарственные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний или побочных эффектов, если исследователь сочтет это необходимым. После дня 1 добавление сопутствующих препаратов или любое изменение дозировки должно быть ограничено теми препаратами, которые считаются необходимыми с медицинской точки зрения.

4.3 - Необходимые сопутствующие лекарственные средства и процедуры

Немедикаментозные смягчающие средства для топического применения следует

наносить два раза в сутки в течение ≥ 7 дней до исходного визита/день 1, и применение (с той же частотой два раза в сутки) следует продолжать на протяжении всего исследования. В дни визита в рамках исследования субъекты не должны увлажнять кожу или наносить смягчающие средства перед визитом. Последнее применение смягчающего средства должно быть вечером накануне запланированного визита исследования. Немедикаментозные смягчающие средства разрешены после завершения визита, и на протяжении всего исследования следует использовать смягчающее средство одного типа.

4.4 - Терапия спасения

В случае, если у субъекта развиваются непереносимые симптомы АД, требующие терапии спасения, к приему будут разрешены запрещенные лекарственные средства, указанные как исключение, такие как TCS. Использование терапии спасения не рекомендуется на протяжении всего периода лечения и ограничивается только тяжелыми симптомами, связанными с обострениями АД. В таких случаях субъекты могут продолжать участие в исследовании, продолжая при этом использовать сопутствующую терапию спасения; однако может потребоваться прекращение приема ИП в зависимости от типа вводимого средства экстренной терапии.

Субъектам, которым требуется терапия спасения, следует рассмотреть возможность добавления TCS перед рассмотрением системного лечения. Любому субъекту, которому требуется TCS терапия спасения, рекомендуется продолжать прием TCS в течение как можно более короткого периода времени (например, менее 7 дней), продолжая лечение ИП и соблюдая график визитов в рамках исследования.

Любой субъект, нуждающийся в системной терапии спасения для лечения АД на этапе лечения в рамках исследования, будет исключен из ИП, и ему будет предложено продолжить участие в исследовании без введения ИП. Субъектам, которые отказываются от дальнейшего участия в исследовании, следует пройти оценки, выполняемые во время визита досрочного прекращения и во время визитов последующего наблюдения. Субъекты, нуждающиеся в системной терапии спасения во время периода последующего наблюдения в рамках исследования, должны продолжать совершать запланированные визиты. Все случаи применения терапии спасения, произошедшие во время исследования, будут соответствующим образом отражены в исходной документации в eCRF.

Влияние терапии спасения также будет оцениваться путем определения этих конечных точек как пропущенных субъектом, начавшим принимать терапию спасения до недели 16, и будут проанализированы в соответствии со способами, описанными в Примере 5.

Пример 5 - Статистические аспекты

5.1 - Обзор

Описано многоцентровое глобальное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2, проводимое в параллельных группах, для оценки безопасности и эффективности цендакимаба у взрослых пациентов с АД от умеренной до тяжелой степени. Субъекты будут рандомизированы для приема исследуемого продукта в

течение 16 недель, рандомизация будет стратифицирована по географическому региону (Япония по сравнению с остальным миром), и только в RoW регионе рандомизация также будет стратифицирована по тяжести заболевания на основе исходного показателя v-IGA-AD (3 [умеренная] или 4 [тяжелая]). Независимый DMC будет регулярно проверять данные по безопасности в ходе исследования.

5.2 - Определения исследуемой популяции

В статистическом анализе будут использованы следующие популяции для анализа:
Модифицированная популяция, получающая лечение (mITT)

Все рандомизированные участники, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого продукта (ИП).

Популяция mITT будет использоваться в качестве первичной популяции для оценки всех параметров эффективности. Субъекты, которые по какой-либо причине преждевременно вышли из исследования и которые по какой-либо причине не прошли оценку, все равно будут включены в популяцию mITT. Субъекты будут включены в группу лечения, в которую они будут рандомизированы. Субъекты, которые были рандомизированы в неверно сообщенную страту, будут классифицированы в соответствии с их исходной (неверно сообщенной) стратой.

Популяция безопасности

Популяция безопасности будет состоять из всех субъектов, получивших хотя бы одну дозу ИП. Эта популяция будет использоваться для суммирования всех данных по безопасности. Субъекты, рандомизированные в группу плацебо, получившие любую дозу цендакимаба, будут объединены с группой, принимавшей цендакимаб. Субъекты, рандомизированные для приема цендакимаба, получившие только плацебо, будут объединены с группой плацебо; в противном случае они будут объединены с группой цендакимаба.

Фармакокинетическая популяция

Все субъекты, получившие хотя бы одну дозу активного лекарственного средства и имеющие хотя бы один измеренный параметр, относящийся к концентрации.

Биомаркеры

Все участники, получившие какое-либо лечение в рамках исследования и имеющие любые доступные измерения биомаркеров.

5.3 - Аспекты, связанные с размером и мощностью выборки

В этом исследовании фазы 2 по определению оптимальной дозы будут рандомизированы приблизительно 200 субъектов. Рандомизация будет одинаковой для четырех групп доз плацебо: 300 мг Q2W, 720 мг Q2W и 720 мг QW (приблизительно 50 субъектов в группе). Если предположить, что уровень выбывания составляет 10%, размер выборки из 45 субъектов на группу обеспечит примерно 90% мощности для выявления разницы между группами лечения относительно плацебо (разница в средних значениях) на 35% относительно первичной конечной точке - процент изменения от исходного уровня в баллах EASI на неделе 16. В этих расчетах мощность превосходство конкретной

группы дозирования относительно плацебо достигается, если нижняя граница (двустороннего) 95% доверительного интервала (z-показатель) для разницы между группами лечения превышает ноль (с коррекцией на множественность сравнений).

Вычисления размера выборки основаны на следующих соображениях для сравнения среднего процента изменений от исходного уровня показателей EASI на неделе 16 по сравнению с плацебо. В частности, в недавнем исследовании дупилумаба фазы 2b сообщалось о наблюдаемом среднем значении для плацебо 18,1% и соответствующих различиях между группами лечения 50,1% (стандартная ошибка [SE=6,7%]) и 55,7% (SE=6,7%) для доз 300 мг Q2W и 300 мг QW, соответственно (Thaçi, 2016). Настоящее исследование по оценке цендакимаба предназначено для выявления (истинной) разницы между группами лечения относительно плацебо на 35%. Заявитель предполагает, что (истинное) среднее значение для плацебо составит 20%, а средние значения для групп с активной дозой, соответствующие различиям между группами лечения, составят 25% (300 мг Q2W), 30% (720 мг Q2W) и 35% (720 мг QW) с общим стандартным отклонением (SD) 50%. Заявитель отмечает, что в дизайне исследования дупилумаба фазы 2b также предполагалось общепринятое стандартное отклонение в 50% для процента изменения от исходного уровня показателей EASI на неделе 16 (Thaçi et al., Lancet 387:40-52 (2016)). При этих предположениях размер выборки в исследовании, равный сорока пяти субъектам на группу, судя по оценкам, обеспечит приблизительно 90% мощность для детектирования превосходства относительно плацебо по меньшей мере для одной дозы при общей ошибке 1 рода, $\alpha=0,05$ (двусторонняя), при использовании иерархического подхода тестирования (в порядке: 720 мг QW по сравнению с плацебо, 720 мг Q2W по сравнению с плацебо и 300 мг Q2W по сравнению с плацебо).

Кроме того, исследование обеспечит мощность более 90% для выявления превосходства по сравнению с плацебо для по меньшей мере одной дозы относительно ключевой вторичной конечной точки ответа IGA (0-чистый, 1-почти чистый) на неделе 16, исходя из предположения истинных пропорции 2% (плацебо), 15% (300 мг Q2W), 25% (720 мг Q2W) и 25% (720 мг QW). Заявитель отмечает, что в исследовании дупилумаба фазы 2 сообщалось о пропорциях 30% и 33% для доз 300 мг Q2W и 300 мг QW, соответственно (Thaçi et al. (2016)). Иерархический подход тестирования, использованный для первичной конечной точки, использовался для сохранения общей ошибки 1 рода, $\alpha=0,05$ (двусторонней), относительно конечной точки ответа IGA. Однако коррекция на множественность сравнений не применяются ко всем конечным точкам одновременно (например, одновременно как для первичной, так и для ключевых вторичных конечных точек).

5.4 - Исходные и демографические характеристики

Сводные данные о демографических характеристиках, исходных характеристиках, истории болезни, предшествующем приеме лекарственных средств и отклонениях от протокола будут представлены для популяции mITT по группам лечения. Сопутствующие лекарственные средства будут представлены для популяции безопасности по группам

лечения. Также будут представлены индивидуальные списки, включая сопутствующие медицинские процедуры для популяции безопасности.

5.5 - Распределение субъектов

Распределение субъектов будет суммировано с количеством и процентом по группам лечения для всех включенных в исследование субъектов. В сводных отчетах будут указаны количество и процент субъектов в следующих категориях:

Рандомизированные, получившие дозу (по меньшей мере, одну дозу исследуемого продукта), окончательное прекратившие прием ИП, прекратившие участие в исследовании, прекратившие прием ИП и оставшиеся в исследовании на период последующего наблюдения, завершившие исследование.

Основные причины прекращения участия в исследовании

5.6 - Анализ эффективности

5.6.1 - Процент изменения показателей EASI относительно исходного уровня на неделе 16

Первичная конечная точка эффективности - процент изменения от исходного уровня в баллах EASI на неделе 16 - будет проанализирована с помощью модели для анализа ковариации (ANCOVA), основанной на модифицированной для лечения популяции (mITT), с показателями групп лечения в качестве основных эффектов с поправкой на исходные баллы EASI, а также факторами стратификации балла vIGA-AD (3 [умеренный] или 4 [тяжелый]) и региона (Япония относительно RoW) в качестве ковариат. Для каждой из групп лечения активным агентом будут оценены скорректированные средние проценты изменений относительно исходного уровня и соответствующие различия относительно плацебо в баллах EASI на неделе 16 (на основе средних значений, определенных методом наименьших квадратов), а также 95% доверительные интервалы Уолда (Wald) (CI) и р-значения.

Отсутствие баллов EASI на неделе 16 (например, из-за прекращения участия в исследовании или по другим причинам, приводящим к отсутствию оценки) будет обрабатываться с помощью подхода множественного восстановления пропущенных данных (MI) (Berglund, SAS Institute, Paper 2018-2015), исходя из предположения, что пропуски являются случайными (MAR)). Далее этот подход упоминается заявителем как MI.

Для коррекции на множественность сравнений будет использоваться стандартный иерархический подход путем проведения сравнений, каждое с двусторонним альфа-уровнем 0,05 (на основе вышеупомянутых скорректированных значений р), в следующем порядке: 720 мг QW относительно плацебо, 720 мг Q2W относительно плацебо и 360 мг Q2W относительно плацебо.

Анализ чувствительности будет проводиться для подтверждения первичного анализа путем использования альтернативного подхода к недостающим данным, а также путем оценки воздействия терапии спасения. Первый анализ чувствительности заменит подход MI для отсутствующих баллов EASI на неделе 16 с восстановлением методом

LOCF (метод переноса данных последнего наблюдения вперед). Влияние терапии спасения будет оцениваться путем определения баллов EASI после начала терапии спасения (до недели 16) как отсутствующие данные. Во втором анализе чувствительности будет применяться подход MI с добавлением (дополнительная степень) пропусков из-за применения терапии спасения. Третий анализ чувствительности объединит первый и второй анализы чувствительности путем замены подхода MI во втором анализе чувствительности подходом LOCF.

5.6.2 - Анализ подгрупп в первичной конечной точке

Чтобы оценить, является ли эффект от лечения одинаковым в различных группах, будет выполнен анализ подгрупп в первичной конечной точки на неделе 16. Различия между группами лечения и двусторонние 95% CI будут представлены для каждой подгруппы, указанной ниже. Также будут представлены форест-диаграммы для различий между группами лечения по подгруппам.

1. Взрослые не пожилого возраста [<65 лет] по сравнению с пожилыми [≥ 65 лет])
2. Исходный показатель vIGA-AD (4 в сравнении с 3)
3. Пол (женский или мужской)
4. Регион (остальной мир по сравнению с Японией)
5. Раса (белые против небелых)
6. Предыдущий опыт применения системных иммунодепрессантов.

Если в каждой подгруппе и категории лечения недостаточно субъектов (например, $<8\%$ популяции mITT, исходя из наблюдаемых случаев), соответствующий анализ подгруппы проводиться не будет; вместо этого будет предоставлена сводная статистика.

5.6.3 - Методы анализа

Для первой ключевой вторичной конечной точки доля субъектов на неделе 16 с показателем vIGA-AD 0 (чистый) или 1 (почти чистый) и снижением показателя v-IGA-AD на 2 или более баллов относительно исходного уровня будет анализироваться на основе популяции mITT с помощью теста CMH для стратифицированных данных с двусторонним уровнем значимости 5%. Уровни стратификации рандомизации: (1) регион Японии, (2) регион RoW и показатель vIGA-AD 3, и (3) регион RoW и показатель vIGA-AD 4. Оценки различий в пропорциях между каждой группой лечения и плацебо, и соответствующие 95% доверительные интервалы будут представлены вместе с р-значениями. Отсутствующие значения в конечных точках (например, из-за прекращения участия в исследовании или по другим причинам отсутствия оценки) будут учитываться как не ответившие на лечение. Анализ чувствительности будет выполняться путем определения субъектов, в отношении которых была инициирована терапия спасения (до недели 16), как пропустивших лечение и рассматриваемых, как не ответивших на терапию.

Вторая ключевая вторичная конечная точка - доля субъектов во с 75% улучшением по EASI (EASI-75) относительно исходного уровня на неделе 16 - будет проанализирована таким же образом, как указано выше.

Иерархический подход тестирования, используемый для первичной конечной точки, будет использоваться с коррекцией на множественность сравнений в отношении трех доз активного агента для каждой из этих ключевых вторичных конечных точек. Однако коррекция на множественность сравнений не применяется одновременно к первичной и двум ключевым вторичным конечным точкам.

Следующие конечные точки будут проанализированы таким же образом, как и ключевые вторичные конечные точки, за исключением того, что значения p не будут представлены:

Вторичная конечная точка: доля субъектов с изменением зуда по NRS на ≥ 4 от исходного уровня на неделе 16.

Вторичная конечная точка: доля субъектов с 90% улучшением по EASI (EASI-90) относительно исходного уровня на неделе 16.

Следующие конечные точки будут проанализированы таким же образом, как и первичная конечная точка, за исключением того, что значения p не будут представлены:

Вторичная конечная точка: процент изменения зуда по NRS относительно исходного уровня на неделе 16.

Вторичная конечная точка: процент изменения баллов SCORAD относительно исходного уровня на неделе 16.

Вторичная конечная точка: средний процент изменения площади поверхности тела (BSA), пораженной AD, относительно исходного уровня на неделе 16.

Для вторичной конечной точки - время достижения как минимум 4-балльного ослабления тяжести зуда по шкале NRS за первые 16 недель лечения, оценка временного распределения первого события 4-балльного улучшения будет выполняться по шкале Каплана-Мейера (К-М) и с помощью логарифмического рангового теста. Сравнение с плацебо каждой группы дозирования по отдельности будет основано на стратифицированном логарифмическом ранговом тесте с соответствующим значением p . Уровнями стратификации являются: (1) регион Японии, (2) регион RoW и оценка IGA 3 и (3) регион RoW и оценка vIGA-AD 4. Оценки К-М для кумулятивной доли субъектов, достигших 4-балльного улучшения, в определенных временных точках будут представлены по группам дозирования, а также будут представлены различия с плацебо и соответствующие 95% доверительные интервалы. Информация об этом будет поступать в различные моменты времени (например, с 1 по 28 день, с последующей еженедельной оценкой).

5.7 - Анализ безопасности

Все анализы данных по безопасности будут выполняться с использованием популяции оценки безопасности лечения в течение всего периода исследования, составляющего 32 недели. Оценка безопасности будет включать НЯ, СНЯ, НЯ, приводящие к прекращению лечения в рамках исследования, и НЯ, приводящие к прекращению участия в исследовании; изменения лабораторных показателей и показателей жизнедеятельности относительно исходного уровня; а также частоту и тип

отклонений от нормы лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности и физикального осмотра. Также будут представлены отдельные списки данных.

Во время исследования будут отслеживаться нежелательные явления, а данные будут суммироваться по наихудшей степени тяжести. Нежелательные явления, с акцентом на НЯ, возникшие во время лечения, будут суммированы по классам систем органов и предпочтительным терминам по MedDRA. Нежелательные явления, связанные с исследуемым продуктом, нежелательные явления, приводящие к смерти или прекращению лечения, явления с оценкой от умеренных до тяжелых, события, связанные с ИП, и серьезные нежелательные явления, а также события, представляющие интерес.

Лабораторные оценки будут выполняться в центральной лаборатории. Все сводные показатели будут основаны на стандартной международной системе единиц (SI), представленной центральной лабораторией. Показатели гематологии, химического состава крови и анализа мочи по каждому субъекту будут помечены как «низкие», «нормальные» или «высокие» относительно нормальных диапазонов согласно центральной лаборатории.

Сводная статистика фактических значений и изменений жизненно важных показателей относительно исходного уровня будет предоставляться во время визитов.

5.8 - Прочие темы

5.8.1 - Анализ поисковых конечных точек

Поисковые конечные точки эффективности будут суммированы с помощью описательной статистики по группам лечения. Для непрерывных конечных точек будут указаны количество субъектов (n), среднее значение, SD, SE, медиана, минимум и максимум. Двоичные конечные точки будут суммированы по числам и процентам.

5.8.2 - Фармакокинетика, фармакодинамика и ответ на воздействие

Минимальные концентрации цендакимаба в сыворотке крови (C_{trough}) будут суммированы с помощью описательной статистики по группам лечения и визиту. При необходимости может быть проведен дополнительный анализ (например, по статусу ADA).

Анализ РК популяции будет проводиться с помощью нелинейного моделирования смешанных эффектов для характеристики РК цендакимаба в популяции и выявления ключевых ковариантных эффектов (например, иммуногенности, внутренних и внешних факторов). При необходимости могут быть включены данные, полученные в других исследованиях. Будут изучены взаимосвязь «воздействие-ответ» и фармакодинамические взаимосвязи для оценки конечных точек эффективности, безопасности и биомаркеров. Более подробная информация об исследованиях и методологии будет изложена в отдельном плане анализа РК, а результаты будут опубликованы отдельно от отчета о результатах клинического исследования в виде отдельного отчета.

5.8.3 - Комитет по мониторингу данных

Дополнительный мониторинг безопасности будет осуществляться внешним независимым комитетом по мониторингу данных (DMC). Будет организован DMC, в

который войдут врачи, имеющие опыт лечения субъектов, страдающих воспалительными заболеваниями 2 типа, а также специалисты по статистике, не принимающие никакого участия в проведении исследования и не имеющие конфликта интересов.

В ходе исследования DMC будет регулярно проверять отобранные данные (которые будут указаны в уставе DMC) для оценки соотношения польза-риск и определения, стоит ли продолжать исследование. Для каждой запланированной встречи независимая третья сторона будет готовить отчеты для членов DMC с предоставлением краткого обзора обобщенных данных и, при необходимости, списками данных по каждому субъекту. В уставе DMC также будет представлена более подробная информация о работе DMC, включая план по соблюдению слепого режима, гарантирующий, что весь персонал, участвующий в проведении исследования, останется в неведении о результатах анализа данных. DMC будет выполнять консультативные функции, давая рекомендации на основе независимой оценки данных о безопасности. При необходимости, для дальнейшего улучшения текущей оценки риска/пользы ИП DMC может выполнять повторную оценку данных по безопасности не в слепом режиме на периодической или разовой основе.

Пример 6 - Нежелательные явления

6.1 - Мониторинг, регистрация и сообщение о нежелательных явлениях

НЯ представляет собой любое вредное, непреднамеренное или неблагоприятное медицинское явление, которое может возникнуть или ухудшиться у субъекта в ходе исследования. Это может быть новое интеркуррентное заболевание, обострение сопутствующего заболевания, травма или любое сопутствующее ухудшение здоровья субъекта, включая показатели лабораторных тестов (определенные в критериях в примере 6.3), независимо от этиологии. Любое ухудшение (т.е. любое клинически значимое неблагоприятное изменение частоты или интенсивности ранее существовавшего состояния) следует рассматривать как НЯ. На странице НЯ в CRF следует указывать диагноз или синдром, а не отдельные признаки или симптомы диагноза или синдрома.

О злоупотреблении, синдроме отмены, чувствительности или токсичности в отношении исследуемого продукта следует сообщать как о НЯ. О случайной или преднамеренной передозировке, независимо от того, связана она с НЯ или нет, следует сообщать в CRF о передозировке (определение передозировки см. в примере 3.2). О любых последствиях случайной или преднамеренной передозировки исследуемого продукта, которые соответствуют определению нежелательного явления, следует сообщать как о НЯ в CRF. Если последствия передозировки соответствуют серьезным критериям, то в CRF они должны быть отмечены как серьезные. О самой передозировке не следует сообщать как о НЯ.

В случае передозировки субъект должен находиться под соответствующим наблюдением и при необходимости получать поддерживающие меры. Специфический антидот при передозировке цендакимаба не известен. Фактическое лечение должно зависеть от тяжести клинической ситуации, а также от мнения и опыта лечащего врача.

Во время исследования все субъекты будут находиться под наблюдением на предмет НЯ. Оценки могут включать мониторинг любого или всех следующих параметров: клинические симптомы субъекта, лабораторные, патологические, радиологические или хирургические данные, данные физикального осмотра или результаты других тестов и/или процедур.

Все НЯ будут регистрироваться исследователем с момента подписания субъектом информированного согласия до истечения 16 недель после последней дозы ИП или последнего визита последующего наблюдения, в зависимости от того, что дольше, также будут регистрироваться СНЯ, о которых исследователю стало известно впоследствии в любой момент времени, и относительно которых имеется подозрение о связи с ИП. Все нежелательные явления (серьезные/несерьезные) будут зарегистрированы в CRF и в первичных документах субъекта. Инструкции о том, как сообщать о СНЯ в службу безопасности лекарственных средств, см. в примере 6.5.

6.2 - Оценка нежелательных явлений

Квалифицированный исследователь оценит все нежелательные явления по следующим критериям:

6.2.1 - Серьезность

СНЯ представляет собой любое НЯ, возникающее при любой дозе, которое:

Приводит к смерти;

Опасно для жизни (т.е., по мнению исследователя, субъекту грозит непосредственный риск смерти от НЯ);

Требуется стационарная госпитализация или продление существующей госпитализации (госпитализация определяется как госпитализация, независимо от продолжительности пребывания);

Приводит к стойкой или значительной инвалидности/недееспособности (существенное нарушение способности субъекта осуществлять нормальные жизненные функции);

Является врожденной аномалией/врожденным дефектом;

Представляет собой важное медицинское событие.

Важные медицинские события определяются как события, которые могут не нести непосредственной угрозы жизни или не могут привести к смерти, госпитализации или инвалидности, но могут подвергнуть риску субъекта или потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из других исходов, перечисленных выше. При принятии решения о том, следует ли считать такое НЯ серьезным, требуется медицинская и научная оценка.

Событием, которое не рассматривается как являющееся СНЯ, является госпитализация для проведения:

запланированной процедуры (т.е. запланированной до начала лечения в рамках исследования); которая должна быть задокументирована в исходном документе и CRF. Госпитализация или длительная госпитализация по поводу осложнения остается

регистрируемым СНЯ.

планового лечения или плановой процедуры для лечения ранее существовавшего состояния, не связанного с изучаемым показанием, которое не ухудшилось относительно исходного уровня.

неотложного амбулаторного лечения или наблюдения, не приводящего к госпитализации, за исключением случаев, когда выполняются другие указанные выше критерии серьезности.

По каждому НЯ исследователь будет представлять информацию о серьезности, датах начала и прекращения, связи с ИП, действиях, предпринятых в отношении ИП, и исходе.

6.2.2 - Тяжесть/интенсивность

Для каждого НЯ исследователь должен оценить тяжесть/интенсивность явления.

Для оценки тяжести/интенсивности следует использовать следующую шкалу оценок:

Легкая

Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы; только клинические или диагностические наблюдения

Вмешательство не показано

Повседневная деятельность (ADL) затронута минимально или не затронута не требуется или может потребоваться минимальное вмешательство/терапия.

Умеренная

Симптом(ы) вызывает(ют) умеренный дискомфорт.

Показано местное или неинвазивное вмешательство.

Более чем минимальное вмешательство в ADL, без нарушения повседневной социальной и функциональной деятельности.

Может потребоваться медикаментозная терапия.

Тяжелая (может быть несерьезной или серьезной)

Симптомы, вызывающие сильный дискомфорт/боль

Симптомы, требующие медицинской/хирургической помощи/вмешательства.

Вмешательство в ADL, включая неспособность выполнять повседневную социальную и функциональную деятельность (например, абсентеизм и/или постельный режим)

Требуется медикаментозная терапия.

Термин «тяжелый» часто используется для описания интенсивности конкретного явления (например, легкого, умеренного или тяжелого инфаркта миокарда); однако само событие может иметь относительно незначительное медицинское значение (например, сильная головная боль). Этот критерий отличается от критерия «серьезный», который основан на критериях клинического исхода явления/последствий для субъекта или принятия мер, связанных с явлениями, которые представляют угрозу для жизни или функционирования субъекта.

Серьезность, а не тяжесть, служит руководством для определения регуляторных требований.

6.2.3 - Причинно-следственная связь

Заявитель будет определять взаимосвязь между введением ИП и возникновением НЯ как «не предполагаемую» или «предполагаемую» согласно приведенному ниже определению:

Не предполагаемая: причинная связь нежелательного явления с введением ИП является маловероятной или отдаленной, или другие лекарственные средства, терапевтические вмешательства или основное заболевание обеспечивают достаточное объяснение наблюдаемого явления.

Предполагаемая: существует обоснованная вероятность того, что введение ИП стало причиной нежелательного явления. «Разумная вероятность» означает, что существуют доказательства, позволяющие предположить наличие причинно-следственной связи между ИП и нежелательным явлением.

Причинно-следственная связь должна быть оценена и предоставлена для каждого НЯ на основе доступной в текущий момент информации. Причинно-следственная связь подлежит повторной оценке и предоставляется по мере получения дополнительной информации.

6.2.4 - Продолжительность

Для каждого НЯ заявитель регистрирует даты начала и окончания этого явления.

6.2.5 - Принятые меры

Заявитель будет сообщать о действиях, предпринятых в отношении ИП в результате каждого НЯ, в зависимости от ситуации (например, при необходимости, прекращение, прерывание приема или снижение дозы ИП) а также о том, проводилось ли сопутствующее и/или дополнительное лечение, связанное с данным явлением.

6.2.6 - Результат

Заявитель будет сообщать о результатах явления для каждого НЯ.

Все СНЯ, которые не разрешились после прекращения участия субъекта в исследовании, должны наблюдаться до полного их разрешения (возврата к исходному состоянию), разрешения с последствиями или смертельным исходом (из-за СНЯ).

6.3 - Отклонение лабораторных показателей от нормы

Отклонение лабораторных показателей от нормы считается НЯ, если отклонение: приводит к прекращению участия в исследовании;

требуется лечение, изменение/прерывание дозы ИП или любое другое терапевтическое вмешательство; или

считается имеющим значимую клиническую важность, например, указывает на новый болезненный процесс и/или органную токсичность или является обострением или ухудшением существующего состояния.

Независимо от степени тяжести, только отклонения лабораторных показателей, соответствующие критерию серьезности, должны быть задокументированы как серьезное

нежелательное явление.

Если отклонение лабораторных показателей от нормы является одним из компонентов диагноза или синдрома, то в качестве НЯ следует регистрировать только диагноз или синдром. Если отклонение от нормы не является частью диагноза или синдрома, то отклонение лабораторных показателей должно быть зарегистрировано как НЯ. По возможности отклонение лабораторных показателей от нормы следует регистрировать как медицинский термин, а не просто как аномальный лабораторный результат (например, регистрировать тромбоцитопению, а не снижение количества тромбоцитов).

6.4 - Беременность

Обо всех случаях беременности или подозрения на беременность либо у женщины с детородным потенциалом, либо у партнера с детородным потенциалом, в случае лица мужского пола, необходимо сообщать немедленно.

6.5 - Женщины детородного возраста

Беременность и подозрение на беременность (включая повышенный уровень β -hCG или положительный тест на беременность у женщин с детородным потенциалом независимо от состояния заболевания), возникшие во время приема пациенткой ИП или во время приема ИП, или в течение 5 месяцев после последней дозы ИП, полученной субъектом, считаются событиями, о которых следует немедленно сообщать. Применение исследуемого продукта должно быть немедленно прекращено. О беременности, подозрении на беременность или положительном тесте на беременность заявителю необходимо немедленно сообщить в Службу безопасности лекарственных средств по электронной почте, телефону, факсу или другим подходящим способом, используя форму первичного отчета о беременности или утвержденную эквивалентную форму.

Субъект женского пола может быть направлен к акушеру-гинекологу или другому соответствующему медицинскому работнику для дальнейшего обследования.

Заявитель будет наблюдать за субъектом-женщиной до завершения беременности и должен будет немедленно уведомить Службу безопасности лекарственных средств заявителя об исходе беременности (нормальном или аномальном), используя форму отчета о наблюдении за беременностью или утвержденную эквивалентную форму.

Если исход беременности был аномальным (например, самопроизвольный аборт), заявитель сообщит об аномальном исходе как о НЯ. Если аномальный результат соответствует какому-либо серьезному критерию, о нем необходимо сообщить в Службу безопасности лекарственных средств заявителя как о СНЯ в течение 24 часов с момента, когда заявителю стало известно об этом явлении.

Все случаи смерти новорожденных, произошедшие в течение 28 дней после рождения, следует регистрировать как СНЯ, независимо от причинно-следственной связи. Кроме того, о любой детской смерти после 28 дней, которая, по подозрению исследователя, связана с внутриутробным воздействием ИП, также следует сообщать как о СНЯ.

6.5 - Сообщение о серьезных нежелательных явлениях

О любом НЯ, соответствующем какому-либо серьезному критерию, необходимо сообщить как о СНЯ в течение 24 часов с момента, когда исследователь узнал об этом явлении. Эта инструкция относится к первоначальным отчетам о СНЯ, а также к любым последующим отчетам.

Это требование применяется ко всем СНЯ (независимо от связи с ИП), возникшим во время исследования (с момента подписания субъектом информированного согласия до истечения 16 недель после приема последней дозы ИП или последнего визита последующего наблюдения, в зависимости от того, что дольше), или к любому СНЯ, о которых исследователю стало известно впоследствии в любой момент времени, и относительно которых имеется подозрение о связи с ИП. Серьезные нежелательные явления, возникшие до начала лечения (после подписания ICF), должны быть зафиксированы в CRF, но не требуют сообщения о них в службу безопасности лекарственных средств заявителя.

Если этого требует местное законодательство, заявитель несет ответственность за информирование Институционального наблюдательного совета/Комитета по этике (IRB/EC) о СНЯ и предоставление им всей соответствующей первоначальной и последующей информации о явлении. Заявитель хранит копии всей информации о СНЯ, включая переписку заявителя с IRB/EC.

СНЯ регистрируется в CRF, и данные передаются в электронном виде в службу безопасности лекарственных средств заявителя. В случае, если электронная передача недоступна, заполняется бумажная форма отчета о СНЯ и отправляется непосредственно в службу безопасности лекарственных средств заявителя, что является гарантией регистрации этого явления в CRF.

6.6 - Нежелательные явления, представляющие особый интерес

Хотя в этом исследовании фазы 2 ожидается, что риск серьезных инфекций будет низким, нежелательные явления, представляющие особый интерес (AESI), были определены как дополнительные рекомендации для исследователей по мониторингу безопасности. AESI делятся на несколько категорий на основании наблюдений за безопасностью, полученных в ходе клинических исследований дупилумаба, лебрикизумаба, других цендакимаба, а также потенциальных фармакологических эффектов антагониста рецептора IL-4 и анти-IL-13 антител. Заявитель будет определять НЯ, которые соответствуют следующим критериям нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI). Обо всех случаях AESI необходимо сообщить в течение 24 часов с момента, когда заявителю стало известно об этом явлении. К ним относятся следующие явления:

Анафилактические реакции

Системные или тяжелые реакции гиперчувствительности.

Тяжелые реакции в месте инъекции (ISR), которые длятся более 24 часов.

Тяжелая ISR определяется как ISR, которая проявляется в виде симптомов,

вызывающих сильный дискомфорт/боль; симптомов, требующих предоставления медицинской/хирургической помощи/вмешательства; вмешательство в ADL, включая неспособность выполнять повседневную социальную и функциональную деятельность (например, абсентеизм и/или постельный режим); и/или когда требуется медикаментозная терапия

Злокачественные новообразования, за исключением рака шейки матки *in situ* или немеланоматического плоскоклеточного или базальноклеточного рака кожи.

Глистные или паразитарные инфекции

Оппортунистические инфекции

Любые тяжелые инфекции; или инфекции, требующие лечения парентеральными антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми препаратами; или инфекции, требующие лечения пероральными антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми препаратами в течение более 2 недель.

6.7 - Ускоренное уведомление о нежелательных явлениях

В целях нормативной отчетности служба безопасности лекарственных средств заявителя определит степень прогнозируемости явлений, предположительно связанных с цендакимабом, на основе брошюры исследователя.

Пример 7 - Прекращение приема препарата

7.1 - Прекращение лечения

Следующие события считаются достаточными причинами для окончательного прекращения субъектом приема ИП:

Неблагоприятное явление

Решение врача

Отсутствие эффективности

Отклонение от протокола

Отказ субъекта

Смерть

Потеря для последующего наблюдения

Несоблюдение режима приема ИП

Другое (должно быть указано в eCRF)

Субъектам, которые окончательно прекратили принимать ИП, будет предложено продолжить участие в исследовании без приема ИП, чтобы завершить все оставшиеся необходимые оценки в рамках исследования, включая оценку эффективности. Субъекты, которые отказываются от дальнейшего участия в исследовании, должны пройти оценки во время визита досрочного прекращения лечения в рамках исследования и во время визитов последующего наблюдения.

Причина прекращения лечения должна быть зафиксирована в CRF и первичных документах.

Ответственным за решение о прекращении лечения субъекта является лечащий врач, и Спонсор не будет препятствовать или оттягивать момент принятия этого решения.

Однако, прежде чем прекратить участие субъекта, исследователь может связаться с медицинским наблюдателем и направить соответствующие подтверждающие документы для рассмотрения и обсуждения.

7.2 - Прекращение исследования

Следующие события считаются достаточными основаниями для прекращения участия субъекта в исследовании:

неудачный скрининг

Неблагоприятное явление

Решение врача

Отказ субъекта

Смерть

Потеря для последующего наблюдения

Другое (должно быть указано в eCRF)

Причина прекращения участия в исследовании должна быть указана в eCRF и первичных документах. Поскольку последующее наблюдение за субъектами, которые преждевременно прекратили участие в исследовании, имеет особое значение, следует приложить все усилия для сбора всех или конкретных окончательных данных о субъекте, прекратившим участие в исследовании.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения атопического дерматита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение атопического дерматита у субъекта.

2. Способ по п. 1, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, при этом анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

- (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;
- (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;
- (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;
- (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;
- (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или
- (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

3. Способ по п.1 или п.2, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

4. Способ по любому из пп.1-3, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO: 3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO: 3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

5. Способ по любому из пп.1-4, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO: 2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO: 2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

6. Способ по любому из пп.1-5, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

7. Способ по любому из пп.1-6, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

8. Способ по любому из пп.1-7, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

9. Способ по любому из пп.1-8, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

10. Способ по любому из пп.1-8, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

11. Способ по любому из пп.1-8, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

12. Способ по любому из пп.1-11, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб.

13. Способ по любому из пп.1-12, где анти-IL-13 антитело вводят подкожно.
14. Способ по любому из пп.1-13, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.
15. Способ по любому из пп.1-14, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 мг до примерно 900 мг.
16. Способ по любому из пп.1-15, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг.
17. Способ по любому из пп.1-16, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг.
18. Способ по любому из пп.1-17, где атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит.
19. Способ по любому из пп.1-17, где атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит.
20. Способ по любому из пп.1-17, где атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.
21. Анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения при лечении атопического дерматита.
22. Анти-IL-13 антитело для применения по п.21, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:
 - (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;
 - (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;
 - (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;
 - (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;
 - (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или
 - (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.
23. Анти-IL-13 антитело для применения по п.21 или п.22, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 из SEQ ID NO:2 и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.
24. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-23, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3 и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.
25. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-24, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.
26. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-25, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:2.

27. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-26, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

28. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-27, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

29. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-28, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

30. Анти IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-28, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

31. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-28, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

32. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-31, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакамаб.

33. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-32, где анти-IL-13 антитело составлено для подкожного введения.

34. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-33, где анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

35. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-34, где анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

36. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-35, где анти-IL-13 антитело составлено для введения субъекту дозы от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

37. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-36, где анти-IL-13 антитело составлено для введения субъекту дозы от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

38. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-37, где atopический дерматит представляет собой умеренный atopический дерматит.

39. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-37, где atopический дерматит представляет собой тяжелый atopический дерматит.

40. Анти-IL-13 антитело для применения по любому из пп.21-37, где atopический дерматит представляет собой atopический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

41. Применение анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для производства лекарственного средства для лечения atopического дерматита.

42. Применение по п.41, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

(a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;

(b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;

(c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;

- (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;
- (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или
- (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

43. Применение по п.41 или п.42, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

44. Применение по любому из пп.41-43, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO: 3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

45. Применение по любому из пп.41-44, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO: 2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

46. Применение по любому из пп.41-45, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

47. Применение по любому из пп.41-46, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

48. Применение по любому из пп.41-47, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

49. Применение по любому из пп.41-48, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

50. Применение по любому из пп.41-48, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

51. Применение по любому из пп.41-48, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

52. Применение по любому из пп.41-51, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб.

53. Применение по любому из пп.41-52, где анти-IL-13 антитело составлено для подкожного введения.

54. Применение по любому из пп.41-53, где анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

55. Применение по любому из пп.41-54, где анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

56. Применение по любому из пп.41-55, где анти-IL-13 антитело составлено для введения дозы от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

57. Применение по любому из пп.41-56, где анти-IL-13 антитело составлено для введения субъекту дозы от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

58. Применение по любому из пп.41-57, где атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит.

59. Применение по любому из пп.41-57, где атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит.

60. Применение по любому из пп.41-57, где атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

61. Способ снижения заболеваемости атопическим дерматитом путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым снижая заболеваемость атопическим дерматитом у субъекта.

62. Способ по п.61, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

- (a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;
- (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;
- (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;
- (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;
- (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или
- (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

63. Способ по п.61 или п.62, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

64. Способ по любому из пп.61-63, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO: 3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

65. Способ по любому из пп.61-64, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO: 2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO: 2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO: 2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO: 3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO: 3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

66. Способ по любому из пп.61-65, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

67. Способ по любому из пп.61-66, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

68. Способ по любому из пп.61-67, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

69. Способ по любому из пп.61-68, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

70. Способ по любому из пп.61-68, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

71. Способ по любому из пп.61-68, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

72. Способ по любому из пп.61-71, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб.

73. Способ по любому из пп.61-72, где анти-IL-13 антитело вводят подкожно.

74. Способ по любому из пп.61-73, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

75. Способ по любому из пп.61-74, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

76. Способ по любому из пп.61-75, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

77. Способ по любому из пп.61-76, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

78. Способ по любому из пп.61-77, где атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит.

79. Способ по любому из пп.61-77, где атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит.

80. Способ по любому из пп.61-77, где атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

81. Способ лечения атопического дерматита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предотвращающей взаимодействие IL-13 с IL-13R α 1 и IL-13R α 2.

82. Способ по п.81, где фармацевтическая композиция содержит анти-IL-13 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

83. Способ по п.82, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

(a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;

(b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;

(c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;

(d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;

(e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или

(f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

84. Способ по п.82 или п.83, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

85. Способ по любому из пп.82-84, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

86. Способ по любому из пп.82-85, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

87. Способ по любому из пп.82-86, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

88. Способ по любому из пп.82-87, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

89. Способ по любому из пп.82-88, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

90. Способ по любому из пп.82-89, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

91. Способ по любому из пп.82-89, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

92. Способ по любому из пп.82-89, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

93. Способ по любому из пп.82-92, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб.

94. Способ по любому из пп.82-93, где анти-IL-13 антитело вводят подкожно.

95. Способ по любому из пп.82-94, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

96. Способ по любому из пп.82-95, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

97. Способ по любому из пп.82-96, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

98. Способ по любому из пп.82-97, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

99. Способ по любому из пп.82-98, где атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит.

100. Способ по любому из пп.82-98, где атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит.

101. Способ по любому из пп.82-98, где атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

102. Способ определения эффективности лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

(а) введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение атопического дерматита у субъекта; и

(b) определение того, демонстрирует ли субъект повышение или снижение уровня одного или более из: эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC, относительно исходного уровня эозинофилов периферической крови, IgE, лактатдегидрогеназы, IL-13, IL-22, TARC и/или PARC у субъекта до проведения этапа (а).

103. Способ по п.102, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

(а) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;

(b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;

(c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;

(d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;

(e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или

(f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

104. Способ по п.102 или п.103, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

105. Способ по любому из пп.102-104, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

106. Способ по любому из пп.102-105, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

107. Способ по любому из пп.102-106, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

108. Способ по любому из пп.102-107, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

109. Способ по любому из пп.102-108, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

110. Способ по любому из пп.102-109, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

111. Способ по любому из пп.102-109, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

112. Способ по любому из пп.102-109, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

113. Способ по любому из пп.102-112, где анти-IL-13 антитело представляет собой цендакимаб.

114. Способ по любому из пп.102-113, где анти-IL-13 антитело вводят подкожно.

115. Способ по любому из пп.102-114, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

116. Способ по любому из пп.102-115, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

117. Способ по любому из пп.102-116, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

118. Способ по любому из пп.102-117, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

119. Способ по любому из пп.102-118, где atopический дерматит представляет собой умеренный atopический дерматит.

120. Способ по любому из пп.102-118, где atopический дерматит представляет собой тяжелый atopический дерматит.

121. Способ по любому из пп.102-118, где atopический дерматит представляет собой atopический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

122. Способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака atopического дерматита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества анти-IL-13 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым обеспечивая лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома у субъекта, где по меньшей мере один симптом представляет собой чесуху; сухую кожу; зуд; пятна на коже от красного до коричнево-серого цвета; маленькие пузырьки, из которых при расчесывании вытекает жидкость и образуется корка; утолщенную кожу; потрескавшуюся кожу; чешуйчатую кожу; мокнущую кожу; чувствительность кожи; или отечность кожи.

123. Способ по п.122, где анти-IL-13 антитело содержит антигенсвязывающий домен, содержащий шесть CDR: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, при этом анти-IL-13 антитело содержит по меньшей мере одно из:

(a) CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2;

- (b) CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2;
- (c) CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2;
- (d) CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3;
- (e) CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3; или
- (f) CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

124. Способ по п.122 или п.123, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO:2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2.

125. Способ по любому из пп.122-124, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO: 3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO: 3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

126. Способ по любому из пп.122-125, где анти-IL-13 антитело содержит CDR-H1, содержащую остатки 31-37 SEQ ID NO: 2, CDR-H2, содержащую остатки 52-67 SEQ ID NO: 2, CDR-H3, содержащую остатки 100-112 SEQ ID NO:2, CDR-L1, содержащую остатки 24-34 SEQ ID NO:3, CDR-L2, содержащую остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и CDR-L3, содержащую остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

127. Способ по любому из пп.122-126, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

128. Способ по любому из пп.122-127, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

129. Способ по любому из пп.122-128, где анти-IL-13 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

130. Способ по любому из пп.122-128, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A.

131. Способ по любому из пп.122-128, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L241A.

132. Способ по любому из пп.122-128, где анти-IL-13 антитело содержит мутацию L240A и мутацию L241A.

133. Способ по любому из пп.122-132, где анти-IL-13 антитело представляет собой цндакимаб.

134. Способ по любому из пп.122-133, где анти-IL-13 антитело вводят подкожно.

135. Способ по любому из пп.122-134, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.

136. Способ по любому из пп.122-135, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 200 мг до примерно 900 мг.

137. Способ по любому из пп.122-136, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в

дозе от примерно 300 мг до примерно 800 мг.

138. Способ по любому из пп.122-137, где анти-IL-13 антитело вводят субъекту в дозе от примерно 360 мг до примерно 720 мг.

139. Способ по любому из пп.122-138, где атопический дерматит представляет собой умеренный атопический дерматит.

140. Способ по любому из пп.122-138, где атопический дерматит представляет собой тяжелый атопический дерматит.

141. Способ по любому из пп.122-138, где атопический дерматит представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.