



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124269** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**A61K 39/02** (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01)**C07K 16/18** (2006.01)

A61P 17/00

A61P 37/00

A61P 43/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2019 02409	(72) Винахідник(и): Лін ЧінЙу (US), Омачі Теодор А. (US), Оувен Раян П. (US), Йен Карл (US), Чжен Йанан (US), Дебаск Кендра (US)
(22) Дата подання заявки: 22.09.2017	(73) Володілець (володільці): ДЖЕНЕНТЕК, ІНК., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 19.08.2021	(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/398,713, 62/527,204, 62/530,683, 62/539,037	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2012059195 A1, 08.03.2012 WO 2015011145 A1, 29.01.2015 KR 101574071 B1, 03.12.2015 ANSOO LEE et al. Bicyclic bridgehead phosphoramidite (briphos) ligands with tunable [pi]- acceptor ability and catalytic activity in the rhodium- catalyzed conjugate additions / Ansoo Lee, Seihwan Ahn, Kyungjun Kang, Min-Seob Seo, Yeonjoon Kim, Woo Youn Kim and Hyunwoo Kim // Organic letters, 17.10.2014. - Vol. 16. - no. 20. - P. 5490 - 5493 ANSOO LEE and HYUNWOO KIM Rhodium- catalyzed asymmetric 1,4-addition of [alpha],[beta]- unsaturated imino esters using chiral bicyclic bridgehead phosphoramidite ligands / Ansoo Lee, and Hyunwoo Kim // Journal of the American chemical society. - 09.09.2015. - Vol. 137. - no. 35. - P. 11250 - 11253 KYUNGJUN KANG et al. Palladium-catalyzed dehydrative cross-coupling of allylic alcohols and n - heterocycles promoted by a bicyclic bridgehead phosphoramidite ligand and an acid additive / Kyungjun Kang Jaewook Kim, Ansoo Lee, Woo Youn Kim and Hyunwoo Kim // Organic letters. - 05.02.2016. - Vol. 18. - no. 3. - P. 616 - 619
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.09.2016, 30.06.2017, 10.07.2017, 31.07.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.06.2019, Бюл.№ 11	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 18.08.2021, Бюл.№ 33	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2017/052891, 22.09.2017	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТУ IL-13 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**(57) Реферат:**

Запропоновано варіанти застосування антагоністів IL-13 для лікування atopічного дерматиту.

UA 124269 C2

Також запропоновано способи лікування atopічного дерматиту та способи зниження тяжкості atopічного дерматиту шляхом введення антагоністів IL-13.

Перехресне посилання на споріднені заявки

[0001] Ця заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США № 62/398713, поданої 23 вересня 2016 р., попередньої заявки США № 62/527204, поданої 30 червня 2017 р., попередньої заявки США № 62/530683, поданої 10 липня 2017 р., і попередньої заявки США № 62/539037, поданої 31 липня 2017 р., які усі у повному обсязі включено у цей документ за допомогою посилання.

Перелік послідовностей

[0002] Ця заявка містить Перелік послідовностей, поданий через EFS-Web і у повному обсязі включений у цей документ за допомогою посилання. Зазначена копія ASCII, створена 30 серпня 2017 р., має назву P33854-WO.SL.TXT і розмір 12532 байтів.

Галузь техніки

[0003] Запропоновано варіанти застосування антагоністів IL-13 для лікування atopічного дерматиту. Також запропоновано способи лікування atopічного дерматиту та зниження тяжкості atopічного дерматиту шляхом введення антагоністів IL-13.

Рівень техніки

[0004] Atopічний дерматит (АД) є хронічним рецидивуючим і тимчасово слабшаючим запальним ураженням шкіри, яке вражає усі вікові групи. Клінічно АД характеризується патологічною сухістю шкіри, еритематозним висипом, що лущиться, ліхеніфікацією, порушенням шкірного бар'єру та інтенсивним свербіжем (Bieber T., N Engl J Med 2008; 358: 1483-94).

[0005] Пацієнти з АД несуть великий тягар захворювання, що чинить істотний негативний вплив на їх якість життя (ЯЖ). В одному дослідженні було показано, що АД чинить більший негативний ефект на психічне здоров'я пацієнтів, ніж діабет і гіпертензія (Zuberbier T, et al, J Allergy Clin Immunol 2006; 118:226-32). Пацієнти з помірним або важким АД мають високі показники соціальної дисфункції та порушення сну, що безпосередньо пов'язано з тяжкістю захворювання (Williams H, et al, J Allergy Clin Immunol 2008; 121:947-54.e15). Депресія, тривожність і соціальна дисфункція вражають не лише пацієнтів з АД, але також відбиваються на людях, які здійснюють за ними нагляд 2 (Zuberbier T, et al, J Allergy Clin Immunol 2006; 118:226-32). У порівнянні з псоріазом, іншим поширеним і виснажливим шкірним захворюванням, пацієнти з АД мають нижчі показники за шкалою рольового фізичного функціонування, життєвої активності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування і психічного здоров'я (Kiebert G, et al, Int J Dermatol 2002; 41:151-8).

[0006] Інтерлейкін (IL)-13 вважається ключовим медіатором запалення, пов'язаного з Т-хелперами 2-го типу (Th2), а підвищені рівні IL-13 були пов'язані не лише з atopічним дерматитом, але й з численними іншими захворюваннями, включаючи, але не обмежуючись цим, астму, запальне захворювання кишечника, ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) і хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ) (Oh CK, et al, Eur Respir Rev 19:46-54 (2010); Fahy JV, et al, Nat Rev Immunol 15:57-65 [2015]). IL-13 виробляється багатьма типами клітин, включаючи клітини Th2, базофіли, еозинофіли та тучні клітини, а також епітеліальні клітини дихальних шляхів і природні лімфоїдні клітини 2-го типу. IL-13 зв'язується з гетеродимерним рецептором IL-4Rα/IL-13Rα1, що є спільним з IL-4, який активує сигнальний шлях STAT-6 (Hershey GK, J Allergy Clin Immunol 111(4):677-90 [2003]). Оскільки Th2-запалення включає активність декількох типів клітин на додаток до Th2, включаючи природні лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC2), останнім часом «Th2-запалення» називають в науковій літературі «запаленням 2-го типу». Окрім клітин Th2, було виявлено, що ILC2 є важливим джерелом цитокінів, таких як IL-5 і IL-13. Відповідно, такі цитокіни як IL-13 і IL-5, які раніше ідентифікували як цитокіни Th2, тепер також називаються у науковій літературі цитокінами 2-го типу. Аналогічно, хворобливі стани, пов'язані з такими цитокінами, включаючи atopічний дерматит, тепер також називаються захворюваннями, зумовленими 2-м типом, або захворюваннями, пов'язаними з 2-м типом. Дивіться, наприклад, Noonan et al, J. Allergy Clin Immunol, 132(3): 567-574 (2013); Hanania et al, Thorax 70(8): 748-56 (2015); і Cai et al, Bioanalysis 8(4): 323-332 (2016).

[0007] Еозинофільне запалення асоціюється з різними захворюваннями, як алергічними, так і неалергічними (Gonlugur (2006) Immunol. Invest. 35(1):29-45). Запалення є відновною відповіддю живих тканин на ушкодження. Для запальних реакцій характерним є накопичення лейкоцитів у пошкодженій тканині внаслідок вироблення у самій тканині певних хімічних речовин. Накопичення еозинофільних лейкоцитів відбувається у випадку широкого ряду патологічних станів, таких як алергічні розлади, гельмінтози та неопластичні захворювання (Kudlacz et al, (2002) Inflammation 26: 111-119). Еозинофільні лейкоцити, компонент імунної системи, є захисними елементами слизових оболонок.

Вони демонструють відповідь не лише на антигени, але також на паразитів, хімічні речовини та травми.

[0008] Тканинна еозинофілія виникає у разі таких шкірних захворювань, як екзема, пухирчатка, гостра кропив'янка та токсичний епідермальний некроліз, а також у разі атопічного дерматиту (Rzany et al, Br. J. Dermatol. 135: 6-11 (1996)). Еозинофіли накопичуються у тканині та пустих гранулярних білках під час IgE-опосередкованих алергічних шкірних реакцій (Nielsen et al, Ann. Allergy Asthma Immunol, 85: 489-494 (2001)). Еозинофіли у комбінації з тучними клітинами, ймовірно, викликають запалення суглобів (Miossec, J. Clin. Rheumatol. 3: 81-83 (1997)). Еозинофільне запалення іноді супроводжується травмуванням суглобів. Еозинофілія синовіальної рідини може бути пов'язана з такими захворюваннями, як ревматоїдний артрит, паразитарне захворювання, гіпереозинофільний синдром, хвороба Лайма та алергічні процеси, а також спостерігається у разі гемартрозу та артрографії (Atanes et al., Scand. J. Rheumatol, 25: 183-185 (1996)). Еозинофільне запалення також уражає кістки (Yetiser et al., Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol, 62: 169-173 (2002)). Приклади еозинофільних м'язових захворювань включають еозинофільний периміозит, еозинофільний поліміозит і фокальний еозинофільний міозит (Lakhanpal et al, Semin. Arthritis Rheum., 17: 331-231 (1988)). Еозинофільні запалення, які вражають скелетні м'язи, можуть бути пов'язані з паразитарними інфекціями або лікарськими препаратами, або бути ознаками деяких системних розладів гіпереозинофілії (наприклад, ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому та синдрому еозинофілії-міалгії). Еозинофіли беруть участь у запальній відповіді на епітопи, які розпізнаються автоімунними антитілами (Engineer et al., Cytokine, 13: 32-38 (2001)). Захворювання сполучної тканини можуть призводити до нейтрофільних, еозинофільних або лімфоцитарних судинних запалень (Chen et al., J. Am. Acad. Dermatol, 35: 173-182 (1996)). Еозинофілія тканин і периферичної крові може виникати у разі активних ревматичних захворювань. Підвищення сироваткових рівнів ЕКБ під час анкілозуючого спондиліту, одного з видів захворювання сполучної тканини, дозволяє припустити, що еозинофіли також залучені у процеси, які лежать в їх основі (Feltelius et al., Ann. Rheum. Dis., 46: 403-407 (1987)). Гранулематоз Вегенера зрідка може супроводжуватися легеновими вузликами, плевральними випотами та еозинофілією периферичної крові (Krupsky et al., Chest, 104: 1290-1292 (1993)).

[0009] Еозинофілія периферичної крові, що складає щонайменше 400/мм³, може виникати у 7% випадків системного склерозу, 31% випадків локалізованої склеродерми і 61% випадків еозинофільного фасціїту (Falanga, et al., J. Am. Acad. Dermatol, 17: 648-656 4 (1987)). Склеродерма призводить до запального процесу, який сильно нагадує сплетення Мейсснера та Ауербаха, і складається з тучних клітин і еозинофільних лейкоцитів у шлунково-кишковій системі. Еозинофільні нейротоксини можуть сприяти порушенню рухової функції шлунково-кишкового тракту, яке спостерігається під час склеродерми (DeSchryver-Kecskemeti, et al. Arch. Pathol. Lab Med., 113: 394-398 (1989)).

[0010] Еозинофіли можуть супроводжувати локалізовану (Varga, et al., Curr. Opin. Rheumatol, 9: 562-570 (1997)) або системну (Bouros et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165: 1581-1586 (2002)) проліферацію сполучної тканини. Вони можуть призводити до фіброзу шляхом інгібування деградації протеогліканів у фібробластах (Hernnas et al, Eur. J. Cell Biol, 59: 352-363 (1992)), а фібробласти опосередковують виживаність еозинофілів, секретуючи GM-CSF (Vancheri et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 1: 289-214 (1989)). Еозинофіли можна виявити у тканинах назальних (Bacherct et al., J. allergy Clin. Immunol, 107: 607-614 (2001)), бронхіальних (Arguelles, et al., Arch. Intern. Med., 143: 570-571 (1983)) і шлунково-кишкових поліпів (Assarian, et al., Hum. Pathol., 16: 311-312 (1985)). Аналогічно, еозинофіли можуть локалізуватися у запальних псевдопухлинах (міофібробластичних пухлинах). Еозинофіли часто супроводжують запальні псевдопухлини в очній області, у випадку чого стан може нагадувати ангіоедему або алергічний ринокон'юнктивіт (Li et al., Ann. Allergy, 69: 101-105 (1992)).

[0011] Еозинофільне запалення може спостерігатися під час травмування тканин (наприклад, у результаті хірургічної операції або ушкодження). Еозинофільне запалення також може бути пов'язане з серцево-судинними хворобами (наприклад, еозинофільним міокардитом, еозинофільним коронарним артеріїтом, ішемічною хворобою серця, гострим інфарктом міокарду, розривом серця). Некротичні запальні процеси також можуть включати еозинофільне запалення (поліміозит, розшарування коронарної артерії, некротизуючі ураження у разі нейро-хвороби Бехчета, деменцію, церебральний інфаркт).

[0012] Деякі дані дозволяють припустити, що IL-13 є ключовим патогенним компонентом у разі атопічного дерматиту (АД). Систематично повідомляється про підвищену експресію IL-13 у разі АД шкіри (Hamid Q, et al, J Allergy Clin Immunol 98:225-31 [1996]; Jeong CW, et al., Clin Exp Allergy 33: 1717-24 [2003]; Tazawa T, et al., Arch Dermatol Res 295:459-64 [2004]; Neis MM, et al, J Allergy Clin Immunol 118:930-7 [2006]; Suárez-Fariñas M, et al, J Allergy Clin Immunol 132:361-70 [2013]; Choy DF, et al, J Allergy Clin Immunol.130: 1335-43 [2012]), а у деяких повідомленнях

припускається, що існує взаємозв'язок між експресією IL-13 і тяжкістю захворювання (La Grutta S, et al, *Allergy* 60:391-5 [2005]). Також повідомлялося про підвищення IL-13 у сироватці пацієнтів з АД (Novak N, et al, *J Invest Dermatol* 2002; 119:870-5; Міжнародна патентна заявка № PCT/US2016/022481 [публікація № WO2016149276]), а у деяких дослідженнях повідомлялося про підвищення кількості Т-клітин, що експресують IL-13, у крові пацієнтів з АД (Akdis M, et al., *J Immunol* 1997; 159:4611-9; Aleksza M, et al, *Br J Dermatol* 2002; 147:1135-41; La Grutta S, et al., *Allergy* 2005; 60:391-5). Отже, IL-13 і його рецептори стали терапевтичними мішенями для лікування різних захворювань, пов'язаних із запаленням 2-го типу, включаючи астму, ІЛФ і АД (Corren J, et al., *N Eng J Med* 365: 1088-98 [2011]; Scheerens H, et al, *Clin Exp Allergy* 44:38-46 [2014]; Beck LA, et al, *N Eng J Med* 371:130-9 [2014]; Thaci D, et al, *Lancet* 2016; 387:40-52). Додаткові публікації, в яких обговорюються IL-13 у разі atopічного дерматиту або лебрикізумаб (lebrikizumab), включають He JQ, et al, *Genes Immun* 2003; 4:385-89; Kim BE, et al. *Clin Immunology* 2008; 126, 332-7; Bhogal RK & Bona CA *Int Rev Immunol* 2008; 27:472-96; Kim ST, et al. *J Gene Med* 2009; 11:26-37; Bieber T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:AB404; Thaci D, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:AB192; 2. Ultsch M, et al. *J Mol Biol* 2013; 425:1330-1339.

[0013] Крім того, декілька клінічних досліджень з вивчення агентів з протизапальною активністю широкого спектру дії продемонстрували зниження експресії IL-13, яке було пов'язане з поліпшенням клінічних симптомів захворювання. Наприклад, дев'ятнадцять дорослих пацієнтів з помірним або важким АД, яких лікували впродовж 12 тижнів циклоспорином А, демонстрували зниження експресії IL-13 у шкірі (Khatti S, et al., *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(6):1626-34), десять педіатричних пацієнтів, яких лікували мікроемульсією циклоспорину А, демонстрували зниження кількості Т-клітин CD3+, що експресують IL-13, у крові (Bunikowski R, et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:216-23), а двадцять дорослих пацієнтів з помірним або важким АД, яких лікували опроміненням вузькосмуговим ультрафіолетом області В, демонстрували істотне зниження експресії IL-13 у шкірі (Tintle S, et al, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:583-93. e1-4).

[0014] Велику кількість антагоністів IL-13 було описано та досліджено у клінічних умовах у разі різних захворювань, пов'язаних із запаленням 2-го типу, включаючи астму, ХОХЛ й ІЛФ. Вони включають IMA-026, IMA-638 (що також називається анрукінзумабом, INN № 910649-32-0; QAX-576); тралокінумаб (що також називається CAT-354, CAS № 1044515-88-9); і AER-001, АВТ-308 (що також називається гуманізованим антитілом 13C5.5). Крім того, були розроблені деякі антагоністи рецептора IL-4-альфа, і вони є антагоністами як IL-13, так і IL-4. Приклади антагоністів рецептора IL-4-альфа включають AMG-317, AIR-645, дупілумаб, який досліджували у клінічних умовах у разі atopічного дерматиту, а також у разі астми (дивіться, наприклад, Beck LA, et al., *N Eng J Med* 371:130-9 [2014]), і 6 AER-001, пастку IL4/IL-13. Іншим антагоністом IL-13 є лебрикізумаб. Лебрикізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом у вигляді імуноглобуліну (Ig) G4 (hulgG4) з мутацією у шарнірній області для підвищення стабільності. Лебрикізумаб з високою афінністю специфічно зв'язується з розчинним людським IL-13 й ефективно нейтралізує його функціональну активність. Лебрикізумаб інгібує сигналізацію IL-13 через рецептор IL-4R-альфа/IL-13R-альфа1. Він блокує зв'язування IL-13 з IL-4R-альфа, але не блокує зв'язування IL-13 з IL-13R-альфа1 або IL-13R-альфа2. Лебрикізумаб був описаний у різних публікаціях і досліджений у декількох дослідженнях астми (дивіться, наприклад, Corren et al. (2011) *N Engl J Med* 365: 1088-98; Scheerens et al. (2012) *Am J Respir Crit Care Med* 185: A3960; Jia et al. (2012) *J Allergy Clin Immunol* 130: 647-654 e10; Hanania et al., *Thorax* 2015; 70:748-756; Hanania et al, *Lancet Respir Med* 2016, доступна на [dx\(dot\)doi\(dot\)org/10.1016/S2213-2600\(16\)30265-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X), опублікована онлайн 5 вересня 2016 р.; WO 2012/083132).

[0015] Терапевтичний підхід щодо АД полягає, головним чином, у стимуляції уникнення, зволоженні шкіри за допомогою банних процедур і застосуванні пом'якшувальних засобів і протизапальної терапії, яка складається переважно з місцевих кортикостероїдів (МКС). У багатьох пацієнтів лікування МКС забезпечує деяку міру полегшення симптомів, але не контролює їх захворювання достатньою мірою. Крім того, застосування МКС пов'язане з багатьма супутніми захворюваннями та обмеженнями, включаючи навантаження на пацієнтів. Огляд літератури (включаючи PubMed, систематичний огляд Nankervis, базу даних Global Resource for Eczema Trials [GREAT]) з рандомізованих, контрольованих, сліпих клінічних дослідженнях системного лікування імуносупресорами та пероральними глюкокортикоїдами для лікування помірного або важкого АД показує, що застосування традиційного системного лікування імуносупресорами часто обмежене істотними побічними явищами; крім того, їх застосування є, в основному, не затвердженим. Ці дані вказують на наявність істотної незадоволеної потреби та на важливість розробки лікарських препаратів, націлених на специфічні шляхи, які лежать в основі АД, таких як нещодавно затверджене анти-IL-4Rα антитіло дупілумаб. Перспективою для біологічної терапії у разі рефрактерного АД є

забезпечення ефективної терапії, що знизилася б необхідність у системній імуносупресивній терапії і зрештою знизилася б необхідність в інтенсивній МКС-терапії. Поки дупілумаб є першим й єдиним біологічним препаратом, затвердженим для лікування дорослих з помірним або важким АД, його вводять у початковій дозі, що становить 600 мг (дві підшкірні ін'єкції по 300 мг), з подальшим введенням 300 мг через тиждень (Simpson et al., N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-2348).

[0016] У випадку тих пацієнтів, що мають персистентне помірне або важке захворювання, яке не реагує достатньою мірою на МКС, останні посібники пропонують деяку кількість варіантів терапії з поетапним підсиленням (Ring J, et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1176-93; Schneider L, et. al., J Allergy Clin Immunol 2013; 131:295-9. e1-27). Варіанти з поетапним підсиленням включають місцеві інгібітори кальциневрину (МК), фототерапію та імуносупресорні агенти, такі як пероральні кортикостероїди, циклоспорин, азатіоприн, метотрексат і мікофенолат. Із них лише циклоспорин затверджений для лікування помірного або важкого АД (національна ліцензія у багатьох Європейських країнах, але не в США), а його застосування обмежене пацієнтами віком від 16 років (максимум, упродовж 8 тижнів [NEORAL®]). Хоча циклоспорин є найширше вивченим системним агентом, інтерпретація результатів досліджень і застосовність у клінічній практиці обмежені дизайном досліджень (Schmitt J, et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:606-619). Дослідження інших імуносупресорних агентів, таких як азатіоприн і метотрексат, складаються, в основному, з випадкових звітів і декількох рандомізованих контрольованих досліджень (Haecck IM, et al, J Am Acad Dermatol 2011; 64:1074-84; Schram ME, et al, J Allergy Clin Immunol 2011; 128:353-9). Практичні призначення демонструють значну характерну для кожної даної країни варіабельність, проілюстровану нещодавнім дослідженням Європейських дерматологів, у якому повідомляється про відсутність конкретного переважного агента: 43% застосовують циклоспорин, 31% – пероральні кортикостероїди та 22% – азатіоприн (Proudfoot LE, et al, Br J Dermatol 2013; 169:901-9).

[0017] Хоча терапія з поетапним підсиленням, включаючи системні імуносупресори, застосовна для лікування пацієнтів з помірним або важким АД, демонструє дані про помірну та гарну ефективність, погана переносимість унаслідок побічних явищ обмежує їх тривале застосування. Навіть у випадках, коли циклоспорин демонстрував значну ефективність, приблизно у 50% пацієнтів траплявся рецидив упродовж 2 тижнів, а у 80% рецидив відбувався впродовж 6 тижнів після закінчення терапії (Amor KT, et al, J Am Acad Dermatol 2010; 63:925-46). Продовження застосування цих агентів, незважаючи на шкідливі побічні явища та обмеження, вказує на незадоволену медичну потребу у безпечніших й ефективніших варіантах терапії.

[0018] У спробах знайти нові варіанти терапії для помірного або важкого АД з прийнятним профілем користь-ризик було досліджено велике число біологічних агентів, які специфічно націлені на запальні клітини та медіатори (Taïeb A, et al, J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10:174-8; Guttman-Yassky E, et al, Expert Opin Biol Ther 2013; 13:549-61). Проте деякі з цих досліджень і описів клінічних випадків проводилися тільки на невеликій кількості пацієнтів (наприклад, одному або двох) і продемонстрували суперечливі дані з ефективності і/або безпеки.

[0019] Відповідно, існує потреба у нових терапевтичних варіантах лікування та схемах лікування, які зменшуватимуть тяжкість симптомів atopічного дерматиту та максимізують ефективність. Крім того, існує потреба у нових терапевтичних варіантах лікування та схемах лікування, які забезпечують поліпшений профіль безпеки з обмеженою токсичністю у порівнянні з існуючими варіантами лікування або забезпечують більшу переносимість або зручність для пацієнтів, покращуючи, таким чином, дотримання пацієнтами режиму застосування терапевтичних агентів і дотримання схем лікування.

[0020] Описаний у цьому документі винахід задовольняє деяким з вищеописаних потреб і забезпечує інші переваги.

[0021] Усі посилання, цитовані у цьому документі, включаючи патентні заявки та публікації, у повному обсязі та у будь-яких цілях включено за допомогою посилання.

Короткий опис сутності винаходу

[0022] Цей винахід заснований, щонайменше частково, на дивовижному та несподіваному відкритті, що анти-IL-13 антагоністичне моноклональне антитіло лебрикізумаб забезпечує терапевтичну дію у разі введення пацієнтам з atopічним дерматитом із застосуванням запропонованих у цьому документі схем дозування, включаючи пацієнтів, які одночасно приймають місцеві кортикостероїди, згідно з оцінкою за декількома критеріями ефективності. Відповідно, у цьому документі запропоновано варіанти застосування антагоністів IL-13, включаючи анти-IL-13 антитіла, такі як лебрикізумаб, у лікуванні atopічного дерматиту та способи лікування atopічного дерматиту антагоністами IL-13, включаючи анти-IL-13 антитіла, такі як лебрикізумаб.

[0023] Відповідно, в одному аспекті запропоновано способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта, які включають введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість антагоніста IL-13, при цьому фармацевтична композиція знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM – від англ. «Atopic Dermatitis Disease Severity Outcome Measure»). У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда (Rajka/Langeland criteria), при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів вводять до введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів обрані з тріамцінолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації тріамцінолону ацетоніду та гідрокортизону. У деяких варіантах реалізації винаходу вік пацієнта складає 12 років і більше. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою моноклональне анти-IL-13 антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою повнорозмірне антитіло або його фрагмент, які зв'язують людський IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст IL-13 вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення. У певних таких варіантах реалізації винаходу пристрій для підшкірного введення обрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоін'єктора. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою заздалегідь наповненого шприца. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою автоін'єктора.

[0024] В іншому аспекті фармацевтична композиція для застосування у лікуванні atopічного дерматиту містить 125 мг або 250 мг, або 500 мг, або близько 125 мг, або близько 250 мг, або близько 500 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить від 110 мг до 140 мг анти-IL-13 антитіла або від 120 мг до 130 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить від 225 мг до 275 мг анти-IL-13 антитіла або від 240 мг до 260 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить від 450 мг до 550 мг анти-IL-13 антитіла, або від 475 мг до 525 мг анти-IL-13 антитіла, або від 490 мг до 510 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить 125 мг, або близько 125 мг, або від 110 мг до 140 мг, або від 120 мг до 130 мг анти-IL-13 антитіла, і композицію вводять підшкірно один раз на чотири тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну композицію вводять впродовж періоду, що становить 12 тижнів, або періоду, що становить 20 тижнів, або періоду, що становить 24 тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить 250 мг, або близько 250 мг, або від 225 мг до 275 мг, або від 240 мг до 260 мг анти-IL-13 антитіла, і композицію вводять підшкірно один раз на чотири тижні або один раз на вісім тижнів. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну композицію вводять впродовж періоду, що становить 24 тижні або більше, або впродовж 24 тижнів. У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда, при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9. У деяких варіантах реалізації винаходу

антагоніст IL-13 являє собою моноклональне анти-IL-13 антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою повнорозмірне антитіло або його фрагмент, які зв'язують людський IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст IL-13 вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення. У певних таких варіантах реалізації винаходу пристрій для підшкірного введення обрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоінжектора. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою заздалегідь наповненого шприца. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою автоінжектора. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів вводять до введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів обрані з тріамцінолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації тріамцінолону ацетоніду та гідрокортизону. У деяких варіантах реалізації винаходу вік пацієнта складає 12 років і більше. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів.

[0025] В іншому аспекті запропоновано способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта, які включають введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість антагоніста IL-13, при цьому фармацевтична композиція знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM), і при цьому критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту представляє індекс поширеності та тяжкості екземи (EASI – від англ. «Eczema Area and Severity Index»), або оцінку тяжкості atopічного дерматиту (SCORAD – від англ. «Severity Scoring of Atopic Dermatitis»), або загальну оцінку дослідником (IGA – від англ. «Investigator Global Assessment»), або оцінку результатів пацієнтами (PRO – від англ. «Patient Reported Outcome»). У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда, при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів вводять до введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів обрані з тріамцінолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації тріамцінолону ацетоніду та гідрокортизону. У деяких варіантах реалізації винаходу вік пацієнта складає 12 років і більше. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою EASI, а фармацевтична композиція знижує EASI на 50%, або 75%, або 90% у порівнянні з EASI, визначеним до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу EASI визначають через 12 тижнів після введення першої дози, або через 20 тижнів після введення першої дози, або через 24 тижні після введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а фармацевтична композиція знижує SCORAD на 50% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а фармацевтична композиція знижує SCORAD на 75% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції. У

деяких варіантах реалізації винаходу SCORAD визначають через 12 тижнів після введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою IGA, а фармацевтична композиція знижує IGA до нуля або одиниці. У деяких варіантах реалізації винаходу IGA визначають через 12 тижнів після введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою PRO, а PRO являє собою візуальну аналогову шкалу (БАШ) свербіж, БАШ безсоння або оцінку за опитуванням по впливу atopічного дерматиту (ADIQ – від англ. «Atopic Dermatitis Impact Questionnaire»). У деяких варіантах реалізації винаходу PRO визначають через 12 тижнів після введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою БАШ свербіж, а фармацевтична композиція знижує БАШ свербіж на 40%-55%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою БАШ безсоння, а фармацевтична композиція знижує БАШ безсоння на 53%-61%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою ADIQ, а фармацевтична композиція знижує оцінку ADIQ на 54%-65%. У деяких варіантах реалізації винаходу IL-13 являє собою моноклональне анти-IL-13 антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою повнорозмірне антитіло або його фрагмент, які зв'язують людський IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення. У певних таких варіантах реалізації винаходу пристрій для підшкірного введення обрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоінжектора. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою заздалегідь наповненого шприца. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою автоінжектора.

[0026] В іншому аспекті запропоновано способи, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості антагоніста IL-13, при цьому терапевтично ефективна кількість обрана з 125 мг і 250 мг, а антагоніст IL-13 вводять підшкірно один раз на чотири тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтично ефективна кількість складає близько 125 мг, або від 110 мг до 140 мг анти-IL-13 антитіла, або від 120 мг до 130 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтично ефективна кількість складає близько 250 мг, або від 225 мг до 275 мг анти-IL-13 антитіла, або від 240 мг до 260 мг анти-IL-13 антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою моноклональне анти-IL-13 антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою повнорозмірне антитіло або його фрагмент, які зв'язують людський IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну

послідовність SEQ ID NO: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення. У певних таких варіантах реалізації винаходу пристрій для підшкірного введення обрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоінжектора. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою заздалегідь наповненого шприца. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою автоінжектора. У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда, при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів вводять до введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів обрані з тріамцинолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації тріамцинолону ацетоніду та гідрокортизону. У деяких варіантах реалізації винаходу вік пацієнта складає 12 років і більше. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтично ефективна кількість знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM). У деяких варіантах реалізації ADDSOM являє собою індекс поширеності та тяжкості екземи (EASI), або оцінку тяжкості atopічного дерматиту (SCORAD), або загальну оцінку дослідником (IGA), або оцінку результатів пацієнтами (PRO). У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою EASI, а терапевтично ефективна кількість знижує EASI на 50%, або 75%, або 90% у порівнянні з EASI, визначеним до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу EASI визначають через 12 тижнів після введення першої дози, або через 20 тижнів після введення першої дози, або через 24 тижні після введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а терапевтично ефективна кількість знижує SCORAD на 50% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а терапевтично ефективна кількість знижує SCORAD на 75% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу SCORAD визначають через 12 тижнів після введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою IGA, а терапевтично ефективна кількість знижує IGA до нуля або одиниці. У деяких варіантах реалізації винаходу IGA визначають через 12 тижнів після введення першої дози антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою PRO, а PRO являє собою візуальну аналогову шкалу (BASH) свербіж, BASH безсоння або оцінку за опитуванням по впливу atopічного дерматиту (ADIQ). У деяких варіантах реалізації винаходу PRO визначають через 12 тижнів після введення першої дози антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою BASH свербіж, а терапевтично ефективна кількість знижує BASH свербіж на 40%-55%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою BASH безсоння, а терапевтично ефективна кількість знижує BASH безсоння на 53%-61%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою ADIQ, а терапевтично ефективна кількість знижує оцінку ADIQ на 54%-65%.

[0027] В іншому аспекті запропоновано способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості антагоніста IL-13, при цьому введення включає введення щонайменше однієї ударної дози та введення щонайменше однієї наступної підтримувальної дози, і при цьому щонайменше одну ударну дозу та кожну з щонайменше однієї підтримувальної дози вводять підшкірно у вигляді постійної дози. У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда, при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів вводять до введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше місцевих кортикостероїдів обрані з тріамцинолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації тріамцинолону ацетоніду та гідрокортизону. У деяких варіантах реалізації винаходу вік пацієнта складає 12 років і більше. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих

кортикостероїдів. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою моноклональне анти-IL-13 антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою повнорозмірне антитіло або його фрагмент, які зв'язують людський IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лєбрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг або 500 мг, а підтримувальна доза складає 125 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг, а підтримувальна доза складає 125 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 500 мг, а підтримувальна доза складає 125 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після введення ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг, а підтримувальна доза складає 125 мг, при цьому підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після ударної дози, і після цього – один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг, а після введення ударної дози слідує введення другої ударної дози через 15 діб, а підтримувальна доза складає 125 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через два тижні після введення другої ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг, а після введення ударної дози слідує введення другої ударної дози через 29 діб, а підтримувальна доза складає 125 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після введення ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 500 мг, а підтримувальна доза складає 250 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після введення ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після введення ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на вісім тижнів упродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 500 мг, а підтримувальна доза складає 250 мг, при цьому підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після ударної дози, і після цього – один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування. У деяких варіантах реалізації винаходу період лікування складає 24 тижні або більше. У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтично ефективна кількість знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM). У деяких варіантах реалізації ADDSOM являє собою індекс поширеності та тяжкості екземи (EASI), або оцінку тяжкості atopічного дерматиту (SCORAD), або загальну оцінку дослідником (IGA), або оцінку результатів пацієнтами (PRO). У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою EASI, а терапевтично ефективна кількість знижує EASI на 50%, або 75%, або 90% у порівнянні з EASI, визначеним до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу EASI визначають через 12 тижнів після введення першої дози, або через 20 тижнів після введення першої дози, або через 24 тижні після введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а терапевтично ефективна кількість знижує SCORAD на 50% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою SCORAD, а терапевтично ефективна кількість знижує SCORAD на 75% у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу SCORAD визначають через 12 тижнів після

введення першої дози. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою IGA, а терапевтично ефективна кількість знижує IGA до нуля або одиниці. У деяких варіантах реалізації винаходу IGA визначають через 12 тижнів після введення першої дози антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу ADDSOM являє собою PRO, а PRO являє собою візуальну аналогову шкалу (BASH) свербіж, BASH безсоння або оцінку за опитуванням по впливу атопічного дерматиту (ADIQ – від англ. «Atopic Dermatitis Impact Questionnaire»). У деяких варіантах реалізації винаходу PRO визначають через 12 тижнів після введення першої дози антагоніста IL-13. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою BASH свербіж, а терапевтично ефективна кількість знижує BASH свербіж на 40%-55%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою BASH безсоння, а терапевтично ефективна кількість знижує BASH безсоння на 53%-61%. У деяких варіантах реалізації винаходу PRO являє собою ADIQ, а терапевтично ефективна кількість знижує оцінку ADIQ на 54%-65%. У деяких варіантах реалізації винаходу антагоніст вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення. У певних таких варіантах реалізації винаходу пристрій для підшкірного введення обрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоінжектора. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою заздалегідь наповненого шприца. В одному варіанті реалізації винаходу антагоніст IL-13 являє собою лебрикізумаб, а лебрикізумаб вводять пацієнту за допомогою автоінжектора.

Короткий опис графічних матеріалів

[0028] На Фіг. 1 наведено схему дослідження I, описаного у прикладі 2. Скорочення мають наступні значення: Д = доба; Пбо = плацебо; П/Ш – підшкірний; МКС = місцевий кортикостероїд; Тд = тиждень.

[0029] На Фіг. 2А наведено долю пацієнтів, що досягли EASI-50 упродовж 12 тижнів, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (Р4Т) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу.

[0030] На Фіг. 2В наведено долю пацієнтів, що досягли SCORAD-50 упродовж 12 тижнів, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (Р4Т) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу.

[0031] На Фіг. 2С наведено долю пацієнтів, що досягли IGA 0/1 упродовж 12 тижнів, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (Р4Т) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу.

[0032] На Фіг. 3А-3С наведено долю пацієнтів, що досягли EASI-50 (Фіг. 3А), EASI-75 (Фіг. 3В) і EASI-90 (Фіг. 3С) упродовж 20 тижнів, у модифікованій популяції з призначенням лікуванням, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (Р4Т) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу.

[0033] На Фіг. 4 наведено відсоткову зміну відносно початкового рівня EASI упродовж 12 тижнів у модифікованій популяції з призначенням лікуванням, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (Р4Т) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу. Наведені експериментальні точки представляють скоректоване середнє значення з планками стандартної похибки. Зірочка (*) вказує, що плацебо-скоректована зміна складає 17,4%, $P = 0,025$.

[0034] На Фіг. 5 наведено поздовжню ФК-ФД-модель застосування лебрикізумабу у разі атопічного дерматиту, як описано у прикладі 3. На Фіг. 5, $R(t)$ – оцінка EASI; $Kin0$ – 20 початкова

константа швидкості прогресування захворювання; k_{in} – константа швидкості прогресування захворювання у разі застосування лебрикізумабу та з урахуванням ефекту плацебо/МКС; E_{drug} – лікарський ефект лебрикізумабу на інгібування прогресування захворювання; E_{con} – ефект плацебо/МКС (постійний у часі); E_{max} – максимальний лікарський ефект лебрикізумабу на інгібування прогресування захворювання; EC_{50} – концентрація лебрикізумабу, що призводить до 50% E_{max} ; k_{out} – константа швидкості відновлення тканин; $R(t=0)$ – початкова оцінка EASI; MIB – міжіндивідуальна варіабельність; ω_{kout} – міжіндивідуальна варіабельність для k_{out} ; ω_{Econ} – міжіндивідуальна варіабельність для E_{con} ; $\rho_{kout \times Econ}$ – кореляція між k_{out} і E_{con} ; i σ – залишкова похибка.

[0035] На Фіг. 6 наведено спрогнозовані за допомогою моделювання медіанні відповіді EASI-75 упродовж деякого часу для схеми дозування лебрикізумабом у групі 1 (дивіться таблицю 5), як описано у прикладі 3. Жирною суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для лікування плацебо (поліпшення EASI-75 у разі лікуванні плацебо представляє ймовірний вклад місцевих кортикостероїдів у загальну ефективність). Середньою суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для схеми дозування, яка включає 125 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 125 мг P4T). Штрихпунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для ударної дози 250 мг, застосовуваної на 1 добу, за якою йде підтримувальна доза 125 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні (лебри 250 мг ударн., 125 мг P4T), починаючи з 4 тижня. Тонкою суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для ударної дози 500 мг, за якою йде підтримувальна доза 125 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні (лебри 500 мг ударн., 125 мг P4T), починаючи з 4 тижня. Жирною пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для дози 250 мг лебрикізумабу, що вводиться на 1 і 29 добу, за якою йде підтримувальна доза 125 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні (лебри 250 мг доба 1 і 29, 125 мг P4T), починаючи з 8 тижня. Тонкою пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для дози 250 мг лебрикізумабу, що вводиться на 1 і 15 добу, за якою йде підтримувальна доза 125 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні (лебри 250 мг доба 1 і 15, 125 мг P4T), починаючи з 4 тижня (29 доба). Довірчі інтервали було вилучено з графіків у цілях ясності.

[0036] На Фіг. 7 наведено спрогнозовані за допомогою моделювання медіанні відповіді EASI-75 упродовж деякого часу для схеми дозування лебрикізумабом у групі 2 (дивіться таблицю 5), як описано у прикладі 3. Жирною суцільною лінією представлено медіанну 21 змодельовану відповідь для лікування плацебо (поліпшення EASI-75 у разі лікуванні плацебо представляє ймовірний вклад місцевих кортикостероїдів у загальну ефективність). Середньою суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для схеми дозування, яка включає 125 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 125 мг P4T). Тонкою пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для схеми дозування, яка включає 250 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 250 мг P4T). Жирною пунктирною лінією представлено ударну дозу 500 мг лебрикізумабу, що вводиться на 1 добу, за якою йде підтримувальна доза 250 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні, починаючи з 4 тижня (лебри 500 мг ударн., 250 мг P4T). Довірчі інтервали було вилучено з графіків у цілях ясності.

[0037] На Фіг. 8 наведено спрогнозовані за допомогою моделювання медіанні відповіді EASI-75 упродовж деякого часу для схеми дозування у групі 3 (дивіться таблицю 5), як описано у прикладі 3. Жирною суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для лікування плацебо (поліпшення EASI-75 у разі лікуванні плацебо представляє ймовірний вклад місцевих кортикостероїдів у загальну ефективність). Середньою суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для схеми дозування, яка включає 125 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 125 мг P4T). Тонкою пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для 250 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на вісім тижнів (лебри 250 мг P8T). Жирною пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для ударної дози 500 мг лебрикізумабу, за якою йде підтримувальна доза 250 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на вісім тижнів, починаючи з 4 тижня (лебри 500 мг ударн., 250 мг P8T). Довірчі інтервали було вилучено з графіків у цілях ясності.

[0038] На Фіг. 9 наведено спрогнозовані за допомогою моделювання медіанні відповіді EASI-75 упродовж деякого часу для схеми дозування лебрикізумабом у групі 4 (дивіться таблицю 5), як описано у прикладі 3. Жирною суцільною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для лікування плацебо (поліпшення EASI-75 у разі лікуванні плацебо представляє ймовірний вклад місцевих кортикостероїдів у загальну ефективність). Середньою суцільною

лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для схеми дозування, яка включає 125 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 125 мг P4T). Жирною пунктирною лінією представлено медіанну змодельовану відповідь для 37,5 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні (лебри 37,5 мг P4T). Тонкою пунктирною лінією представлено медіанну 22 змодельовану відповідь для ударної дози 125 мг лебрикізумабу, за якою йде підтримувальна доза 37,5 мг лебрикізумабу, що вводиться один раз на чотири тижні, починаючи з 4 тижня (лебри 125 мг ударн., 37,5 мг P4T). Довірчі інтервали було вилучено з графіків у цілях ясності.

[0039] На Фіг. 10 наведено схему дослідження II, описаного у прикладі 4. Скорочення мають наступні значення: Д = доба; EASI = індекс поширеності та тяжкості екземи; р4тд = раз на 4 тижні; MKC = місцеві кортикостероїди; Тд = тиждень.

[0040] На Фіг. 11A-11D наведено долю пацієнтів, що досягли EASI-50 (Фіг. 11A), EASI-75 (Фіг. 11B), IGA 0/1 (Фіг. 11C) і SCORAD-50 (Фіг. 11D) на 12 тиждень, як описано у прикладі 2, а зміну в долі пацієнтів, що досягли EASI-50, EASI-75, IGA 0/1 і SCORAD-50, відповідно, у кожній групі дослідження у порівнянні з плацебо, вказано точково-пунктирною лінією та стрілками поблизу кожного стовпчика на кожній з Фіг. 11A-11D. Скорочення мають наступні значення: EASI = індекс поширеності та тяжкості екземи; IGA = загальна оцінка дослідником; P4T (Q4W) = раз на 4 тижні; SCORAD = оцінка тяжкості атопічного дерматиту; ОД = одна доза. Стовпчик з плямами = лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДС); заштрихований стовпчик = лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; поцяткований точками стовпчик = лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (P4T) плюс МКС двічі на добу; незафарбований стовпчик = плацебо плюс МКС двічі на добу.

[0041] На Фіг. 12A-12D наведено зміну відносно початкового рівня у ВАШ свербіж (Фіг. 12A), ADIQ (Фіг. 12B), ВАШ безсоння (Фіг. 12C) і DLQI (Фіг. 12D) упродовж деякого часу, як описано у прикладі 2. Пунктирна лінія з незафарбованими колами, лебрикізумаб, 250 мг, одна доза плюс місцеві кортикостероїди (МКС) двічі на добу (ДД); точково-пунктирна лінія із зафарбованими трикутниками, лебрикізумаб, 125 мг, одна доза плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія з незафарбованими квадратами, лебрикізумаб, 125 мг, один раз на 4 тижні (P4T) плюс МКС двічі на добу; суцільна лінія зі значками плюс, плацебо плюс МКС двічі на добу. Скорочення мають наступні значення: ВАШ = візуальна аналогова шкала; ADIQ = опитування по впливу атопічного дерматиту; DLQI = дерматологічний індекс якості життя.

Детальний опис сутності винаходу

[0042] Усі посилання, цитовані у цьому документі, включаючи патентні заявки та публікації, у повному обсязі та у будь-яких цілях включено за допомогою посилання.

[0043] Якщо не вказано інше, вживані у цьому документі технічні та наукові терміни мають ті самі значення, що зазвичай мають у увазі фахівцем у галузі техніки, до якої належить цей винахід. У Singleton et al, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994) і March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992) наведено загальні відомості по багатьох термінах, вживаних у цій заявці, відомі фахівцям у цій галузі техніки.

Деякі визначення

[0044] У цілях інтерпретації цього опису застосовуються нижченаведені терміни та, у відповідних випадках, терміни, вживані в однині, також включають множину та навпаки. У випадку, якщо будь-яке з нижченаведених визначень суперечить будь-якому документу, включеному у цей документ за допомогою посилання, пріоритет має нижченаведене визначення.

[0045] У контексті цього опису та доданої формули винаходу форма однини включає множинні посилання, якщо інше чітко не впливає з контексту. Таким чином, наприклад, посилання на «білок» або «антитіло» включає множину білків або антитіл, відповідно; посилання на «клітину» включає суміш з клітин і т. ін.

[0046] Діапазони, наведені в описі та доданій формулі винаходу, включають обидва вимірювані параметри та усі точки між вимірюваними параметрами. Таким чином, наприклад, діапазон 2,0-3,0 включає 2,0, 3,0 і усі точки між 2,0 і 3,0.

[0047] Терміни «маркер» і «біомаркер» описані у цьому документі та вживаються взаємозамінно для позначення молекул, включаючи ген, білок, вуглеводну структуру або гліколіпід, метаболіт, мРНК, міРНК, білок, ДНК (кДНК або геномну ДНК), число копій ДНК або епігенетичну зміну, наприклад, підвищення, зниження або зміну метилування ДНК (наприклад, метилування цитозину або метилування CpG, не-CpG метилування); гістонову модифікацію (наприклад, (де)ацетилювання, (де)метилування, (де)фосфорилювання, убіквітинування, сумоїлювання, АДФ-рибозилування); зміну нуклеосомного розташування, експресію або

присутність яких в або на тканині або клітині ссавця можна зареєструвати стандартними способами (або описаними у цьому документі способами) і які можуть бути предикативними, діагностичними і/або прогностичними щодо чутливості клітини або тканини ссавця до схем лікування на основі інгібування запального шляху 2-го типу, наприклад, інгібітором запального шляху 2-го типу, таким як анти-IL-13 антитіло. Біомаркер також може бути біологічною або клінічною характеристикою, яку можна виміряти у біологічному зразку, отриманому від суб'єкта, такою як, наприклад, але без обмежень, число кров'яних клітин.

[0048] Термін «біологічний зразок» включає, але не обмежується цим, кров, сироватку, плазму, мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК), мокроту, тканинну біопсію (наприклад, зразки легенів) і назальні зразки, включаючи назальні мазки або назальні поліпи. Зразок може бути отримано до лікування, під час лікування або після лікування.

[0049] Термін «атопічний дерматит» або «АД» означає хронічне рецидивуюче та тимчасово слабшаюче запальне ураження шкіри, яке характеризується інтенсивним свербіжем (наприклад, сильною сверблячкою), ксерозом (наприклад, аномальною сухістю шкіри), еритематозним висипом, що лущиться, ліхеніфікацією, порушенням шкірного бар'єру та лускатими та сухими екзематозними ураженнями. Термін «атопічний дерматит» включає, але не обмежується цим, АД, викликаний або пов'язаний з дисфункцією епідермального бар'єру, алергією (наприклад, алергією на певну їжу, пилок, плісняву, пил, тварин і т. ін.), опроміненням і/або астмою. У багатьох випадках хронічні АД-ураження включають потовщені ділянки шкіри, ліхеніфікацію та волокнисті папули.

[0050] Запропонований у цьому документі терапевтичний агент включає агент, який може зв'язуватися з цитокином-мішенню, інтерлейкіном (IL)-13, такий як поліпептид (-и) (наприклад, антитіло, імуноадгезин або пептитіло), аптамер або мала молекула, які можуть зв'язуватися з білком, або молекула нуклеїнової кислоти, яка може зв'язуватися з молекулою нуклеїнової кислоти, що кодує визначену у цьому документі мішень (тобто мРНК).

[0051] «Анти-IL-13-зв'язуючий агент» відноситься до агента, який зв'язується з людським IL-13. Такі зв'язуючі агенти можуть включати малу молекулу, аптамер або поліпептид. Такий поліпептид може включати, але не обмежується цим, поліпептид (-и) обраний (-і) з групи, що складається з імуноадгезину, антитіла, пептитіла та пептиду. Відповідно до одного варіанту реалізації винаходу зв'язуючий агент зв'язується з послідовністю людського IL-13 з афінністю 1 мкМ – 1 пМ. Конкретні приклади анти-IL-13-зв'язуючих агентів можуть включати анти-IL-13 антитіла, розчинний IL-13-рецептор-альфа-2, злитий з Fc людини, розчинний IL-4-рецептор-альфа, злитий з Fc людини, розчинний IL-13-рецептор-альфа, злитий з Fc людини. Типові анти-IL-13 антитіла включають, але не обмежуються цим, IMA-026, IMA-638 (що також називається анрукінзумабом, INN № 910649-32-0; QAX-576); тралокінумаб (що також називається CAT-354, CAS № 1044515-88-9); AER-001, ABT-308 (що також називається гуманізованим антитілом 13C5.5) і лебрикізумаб. Відповідно до одного варіанту реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить VH, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1, 3 і 24, і VL, що містить послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2, 4 і 25. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить VH, що містить HVRH1, HVRH2, HVRH3, HVRL1, HVRL2 і HVRL3, при цьому відповідні HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. Відповідно до одного варіанту реалізації винаходу антитіло являє собою антитіло IgG1. Відповідно до іншого варіанту реалізації винаходу антитіло являє собою антитіло IgG4. Відповідно до одного варіанту реалізації винаходу антитіло IgG4 містить мутацію S228P у константному домені. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить мутацію Q1E у варіабельній області важкого ланцюга. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить мутацію M4L у варіабельній області легкого ланцюга.

[0052] Термін «мала молекула» відноситься до органічної молекули, яка має молекулярну масу від 50 дальтон до 2500 дальтон.

[0053] Термін «антитіло» вживається у найширшому сенсі та, зокрема, охоплює, наприклад, моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, антитіла з поліепітопною специфічністю, однокланові антитіла, мультиспецифічні антитіла, включаючи біспецифічні антитіла, і фрагменти антитіл, у тій мірі, доки вони демонструють бажану антигензв'язувальну активність. Такі антитіла можуть бути химерними, гуманізованими, людськими та синтетичними.

[0054] Термін «безконтрольний» або «неконтрольований» відноситься до нездатності схеми лікування мінімізувати симптоми захворювання. У контексті цього документу терміни «неконтрольований» і «недостатньо контрольований» можна вживати взаємозамінно, та мається на увазі, що вони відносяться до одного стану. Статус контролю пацієнта може бути

визначено лікарем на підставі деякого числа факторів, включаючи анамнез пацієнта, сприйнятливість до лікування та рівень приписаного поточного лікування.

[0055] Термін «терапевтичний агент» відноситься до будь-якого агента, який використовується для лікування захворювання.

[0056] Термін «зниження дози кортикостероїду» або «ЗДК» означає зниження частоти і/або кількості, або відмову від подальшого прийому кортикостероїду, використовуваного для лікування захворювання у пацієнта, який приймає кортикостероїди для лікування захворювання, через введення іншого терапевтичного агента. «ЗДК-агент» відноситься до терапевтичного агента, що є причиною ЗДК у пацієнта, який приймає кортикостероїд.

[0057] Термін «кортикостероїд» включає, але не обмежується цим, місцеві кортикостероїди. Приклади місцевих кортикостероїдів включають тріамцінолону ацетонід, зазвичай такий, що готується у концентрації 0,1% у кремні, і гідрокортизон, зазвичай такий, що готується у концентрації 1% - 2,5% у кремні. Певні місцеві кортикостероїди вважаються дуже високоефективними, такі як, наприклад, бетаметазону дипропінат, клобетазолу пропінат, дифлоразондіацетат, флуоцинонід і галобетазолу пропінат. Певні місцеві кортикостероїди вважаються високоефективними, такі як, наприклад, амцинонід, дезоксиметазон, галцинонід і тріамцінолону ацетонід. Певні місцеві кортикостероїди вважаються середньоефективними, такі як, наприклад, бетаметазону валерат, клокортолону півалат, флуоцинолону ацетонід, фурандренолід, флуоцинонід, флутиказону пропінат, гідрокортизону бутират, гідрокортизону валерат, мометазону фураат і преднікарбат. Певні місцеві кортикостероїди вважаються низькоефективними, такі як, наприклад, алклометазону дипропінат, дезонід і гідрокортизон. «Інгаляційний кортикостероїд» означає кортикостероїд, придатний для введення шляхом інгаляції. Типовими інгаляційними кортикостероїдами є флутиказон, беклометазону дипропінат, будесонід, мометазону фураат, циклесонід, флунизолід, тріамцінолону ацетонід і будь-який інший кортикостероїд, наявний на сьогодні або який з'явиться у майбутньому. Приклади кортикостероїдів, придатних для інгаляції та змішаних з бета-2-агоністом тривалої дії, включають, але не обмежуються цим, будесонід/формотерол і флутиказон/салметерол.

[0058] Термін «ударна доза» означає дозу лікарського препарату, яку приймають на початку курсу лікування та яка вища за дозу, що приймається згодом, і за кожну дозу, що приймається впродовж періоду лікування, який залишився, яка називається «підтримувальною дозою». Зазвичай, ударну дозу вводять один раз або двічі. Після введення ударної дози або ударних доз вводять підтримувальну дозу, і після цього підтримувальну дозу вводять, зазвичай, через регулярні інтервали, впродовж курсу лікування, що залишився.

[0059] Термін «постійна доза» означає, що для всіх пацієнтів використовують одну дозу, незалежно від ваги або будь-яких індивідуальних факторів, пов'язаних з вагою або масою тіла. Наприклад, введення постійної дози, що становить 100 мг антитіла, означає, що кожен пацієнт, незалежно від ваги, отримуватиме дозу в 100 мг. Іноді постійна доза називається фіксованою дозою.

[0060] Термін «розрахована на вагу доза» означає дозу, яку розраховують з урахуванням ваги пацієнта. Таким чином, доза, що вводиться, залежить від ваги пацієнта. Наприклад, доза 1 мг/кг антитіла означає, що пацієнт, який важить 50 кг, отримуватиме дозу 50 мг, тоді як пацієнт, який важить 80 кг, отримуватиме дозу 80 мг.

[0061] «Відповідь пацієнта» або «відповідь» (і граматичні варіації цих термінів) на терапевтичний агент можна оцінювати, використовуючи будь-які вимірювані параметри, що свідчать про користь для пацієнта, включаючи, без обмежень, (1) інгібування, деякою мірою, прогресування захворювання, включаючи уповільнення та повну зупинку; (2) зниження кількості епізодів і/або симптомів захворювання; (3) зниження розміру уражень; (4) інгібування (тобто зниження, уповільнення або повне припинення) інфільтрації імунних або запальних клітин у прилеглі периферичні органи і/або тканини; (5) інгібування (тобто зниження, уповільнення або повне припинення) поширення захворювання; (6) зниження автоімунної відповіді, що може, але не обов'язково повинне, призводити до регресії або абляції хворобливих уражень; (7) полегшення, деякою мірою, одного або більше симптомів, пов'язаних з розладом; і/або (8) збільшення тривалості періоду без ознак захворювання після лікування.

[0062] «Пацієнт зберігає сприйнятливність до лікування», коли сприйнятливність пацієнта не знижується з часом упродовж курсу лікування. Пацієнт «не демонструє адекватну відповідь», коли сприйнятливність пацієнта знижується з часом упродовж курсу лікування. Наприклад, пацієнт з atopічним дерматитом, чиї симптоми контролюються місцевими кортикостероїдами (МКС) на початку лікування, але чиї симптоми не полегшуються введенням МКС у пізніший час упродовж курсу лікування, втрачає сприйнятливність до лікування та вважається таким, що не демонструє адекватну відповідь на МКС.

[0063] «Пристрій для підшкірного введення» відноситься до пристрою, який пристосований або сконструйований для введення лікарського препарату, наприклад, терапевтичного антитіла, або фармацевтичної готової форми, підшкірним шляхом. Типові пристрої для підшкірного введення включають, але не обмежуються цим, шприц, включаючи заздалегідь заповнений шприц, ін'єкційний пристрій, інфузійний насос, шприц-ручку, безголковий пристрій та систему доставки на основі пластиру. Пристрій для підшкірного введення дозволяє вводити певний об'єм фармацевтичної готової форми, наприклад, близько 1,0 мл, близько 1,25 мл, близько 1,5 мл, близько 1,75 мл або близько 2,0 мл

[0064] «Афінність» відноситься до сили загальних нековалентних взаємодій між однією ділянкою зв'язування молекули (наприклад, антитіла) і її партнера по зв'язуванню (наприклад, антигена). Якщо не вказано інше, у контексті цього документу «афінність зв'язування» відноситься до характерної афінності зв'язування, яка відображає 1: 1 взаємодію між представниками пари, що зв'язується (наприклад, антитілом і зв'язуючим плечем антигена). Афінність молекули X щодо її партнера Y у загальному випадку може бути представлена константою дисоціації (K_d). Афінність можна визначати загальноприйнятими способами, відомими у цій галузі техніки, включаючи описані у цьому документі. Конкретні ілюстративні та типові варіанти реалізації для визначення афінності зв'язування описано нижче.

[0065] Антитіло з «дозрілою афінністю» відноситься до антитіла з однією або більше змінами в одній або більше гіперваріабельних областях (HVR) у порівнянні з батьківським антитілом, яке не має таких змін, при цьому такі зміни призводять до поліпшення афінності антитіла щодо антигена.

[0066] Терміни «антитіло проти мішені» і «антитіло, яке зв'язується з мішенню» відносяться до антитіла, яке здатне зв'язувати мішень з достатньою афінністю так, щоб антитіло можна було застосовувати в якості діагностичного і/або терапевтичного агента у разі націлювання на мішень. В одному варіанті реалізації винаходу міра зв'язування антитіла проти мішені з неспорідненим, нецільовим білком складає менше ніж близько 10% від зв'язування антитіла з мішенню за даними вимірювання, наприклад, методом радіоімунаналізу (RIA) або аналізу *biacore*. У певних варіантах реалізації винаходу антитіло, яке зв'язується з мішенню, має константу дисоціації (K_d) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ, $\leq 0,1$ нМ, $\leq 0,01$ нМ або $< 0,001$ нМ (наприклад, 10^{-8} М або менше, наприклад, від 10^{-8} М до 10^{-13} М, наприклад, від 10^{-9} М до 10^{-13} М). У певних варіантах реалізації винаходу антитіло проти мішені зв'язується з епітопом мішені, що є консервативним серед різних видів.

[0067] «Фрагмент антитіла» відноситься до молекули, відмінної від інтактного антитіла, яка містить частину інтактного антитіла, що зв'язує антиген, з яким зв'язується інтактне антитіло. Приклади фрагментів антитіла включають, але не обмежуються цим, одноланцюговий Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; діатіла; лінійні антитіла; одноланцюгові молекули антитіла (наприклад, scFv); і мультиспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіла.

[0068] «Антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом», що й еталонне антитіло, відноситься до антитіла, яке блокує зв'язування еталонного антитіла зі своїм антигеном у конкурентному аналізі на 50% або більше і, навпаки, еталонне антитіло блокує зв'язування антитіла зі своїм антигеном у конкурентному аналізі на 50% або більше. У цій галузі техніки добре відомі різні способи для проведення конкурентного аналізу.

[0069] «Акцепторна людська каркасна область» у контексті цього документу є каркасною областю, яка містить амінокислотну послідовність каркасної області варіабельного домену легкого ланцюга (VL) або каркасної області варіабельного домену важкого ланцюга (VH), отримані з каркасної області людського імуноглобуліну або людської консенсусної каркасної області, визначених нижче. Акцепторна людська каркасна область, «отримана з» каркасної області людського імуноглобуліну або людської консенсусної каркасної області, містить таку саму амінокислотну послідовність, що й вони, або може містити зміни в амінокислотній послідовності. У деяких варіантах реалізації винаходу кількість амінокислотних змін складає 10 або менше, 9 або менше, 8 або менше, 7 або менше, 6 або менше, 5 або менше, 4 або менше, 3 або менше або 2 або менше. У деяких варіантах реалізації винаходу акцепторна людська каркасна область VL ідентична за послідовністю з послідовністю каркасної області людського імуноглобуліну або послідовністю людської консенсусної каркасної області VL.

[0070] Термін «химерне антитіло» відноситься до антитіла, в якому частина важкого і/або легкого ланцюга отримана з конкретного джерела або від конкретного виду, тоді як частина важкого і/або легкого ланцюга, що залишилася, отримана з іншого джерела або від іншого виду.

[0071] «Клас» антитіла відноситься до типу константного домену або константної області важкого ланцюга. Існує п'ять основних класів антитіл: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM, а деякі з них можна додатково розділити на підкласи (ізотипи), наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2.

Константні домени важкого ланцюга, які відповідають різним класам імуноглобулінів, називаються α , δ , ϵ , γ і μ , відповідно.

[0072] «Ефекторні функції» відносяться до тих видів біологічної активності, які зумовлені Fc-областю антитіла, що варіюється залежно від ізотипу антитіла. Приклади ефекторних функцій антитіла включають: зв'язування C1q і комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ); зв'язування Fc-рецептора; антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (АЗКЦ); фагоцитоз; знижуючу регуляцію рецепторів клітинної поверхні (наприклад, В-клітинних рецепторів); активацію В-клітин.

[0073] «Ефективна кількість» агента, наприклад, фармацевтичної готової форми, відноситься до кількості, ефективною, в необхідних дозуваннях і впродовж необхідного періоду часу, для досягнення бажаного результату.

[0074] У цьому документі термін «Fc-область» використовується для визначення С-кінцевої області важкого ланцюга імуноглобуліну, який містить щонайменше частину константної області. Цей термін включає Fc-область нативної послідовності та варіантні Fc-області. В одному варіанті реалізації винаходу Fc-область важкого ланцюга людського IgG тягнеться від Cys226 або від Pro230 до карбокси-кінця важкого ланцюга. При цьому С-кінцевий лізин (Lys447) Fc-області може бути присутнім або бути відсутнім. Якщо у цьому документі не вказано інше, нумерація амінокислотних залишків у Fc-області або константній області відповідає системі нумерації EU, яка також називається індексом EU, описаний у Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[0075] «Каркасна область» або «FR» відноситься до залишків варіабельного домену, відмінних від залишків гіперваріабельної області (HVR). FR варіабельного домену у загальному випадку складається з чотирьох FR-доменів: FR1, FR2, FR3 і FR4. Відповідно, послідовності HVR і FR у загальному випадку розташовані у наступній послідовності у VH (або VL): FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0076] Терміни «повнорозмірне антитіло», «інтактне антитіло» і «цілісне антитіло» взаємозамінно вживаються для позначення антитіла, яке має структуру, по суті аналогічну структурі нативного антитіла, або яке має важкі ланцюги, які містять Fc-область за визначенням цього документу.

[0077] Терміни «клітина-хазяїн», «лінія клітин-хазяїв» і «культура клітин-хазяїв» вживаються взаємозамінно та відносяться до клітин, в які було внесено екзогенну нуклеїнову кислоту, включаючи потомство таких клітин. Клітини-хазяї включають «трансформантів» і «трансформовані клітини», які включають первинні трансформовані клітини та отримане від них потомство незалежно від числа пасажів. Потомство може не бути повністю ідентичним за вмістом нуклеїнової кислоти з батьківською клітиною, але може містити мутації. Мутантне потомство, яке має таку ж функцію або біологічну активність, що були отримані в процесі скринінгу або відбору у початковій трансформованій клітині, включено у цей документ.

[0078] «Людське антитіло» є антитілом, яке має амінокислотну послідовність, що відповідає послідовності антитіла, яке виробляється людиною або людською клітиною, або отримане з нелюдського джерела, в якому використовується репертуар людських антитіл або інших послідовностей, що кодують людські антитіла. З цього визначення людського антитіла, зокрема, виключені гуманізовані антитіла, які містять нелюдські антигензв'язуючі залишки.

[0079] «Людська консенсусна каркасна область» є каркасною областю, яка представляє амінокислотні залишки, що найчастіше зустрічаються, у вибірці каркасних послідовностей VL або VH людського імуноглобуліну. У загальному випадку вибірка послідовностей VL або VH людського імуноглобуліну належить до підгрупи послідовностей варіабельних доменів. У загальному випадку підгрупа послідовностей представляє підгрупу, описану у Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. В одному варіанті реалізації винаходу у випадку VL підгрупа представляє підгрупу каппа I, описану у Kabat et al., вище. В одному варіанті реалізації винаходу у випадку VH підгрупа представляє підгрупу III, описану у Kabat et al., вище.

[0080] «Гуманізоване» антитіло відноситься до химерного антитіла, яке містить амінокислотні залишки з нелюдських HVR і амінокислотні залишки з людських FR. У певних варіантах реалізації винаходу гуманізоване антитіло містить практично усі з щонайменше одного і, зазвичай, двох, варіабельних доменів, у яких усі або практично усі HVR (наприклад, CDR) відповідають областям нелюдського антитіла, а усі або практично усі FR відповідають областям людського антитіла. Гуманізоване антитіло, необов'язково, може містити щонайменше частину константної області антитіла, отриману з людського антитіла.

«Гуманізована форма» антитіла, наприклад, нелюдського антитіла, відноситься до антитіла, підданого гуманізації.

[0081] Термін «гіперваріабельна область» або «HVR» відноситься до кожної з областей варіабельного домену антитіла, які є гіперваріабельними за послідовністю і/або утворюють структурно визначені петлі («гіперваріабельні петлі»). У загальному випадку нативні чотирьохланцюгові антитіла містять шість HVR; три у VH (H1, H2, H3) і три у VL (L1, L2, L3). HVR у загальному випадку містять амінокислотні залишки з гіперваріабельних петель і/або з «областей, що визначають комплементарність» (CDR), при цьому останні, зазвичай, мають найвищу варіабельність послідовності і/або залучені у розпізнавання антигена. У контексті цього документу область HVR містить будь-яке число залишків, розташованих у межах позицій 24-36 (для HVRL1), 46-56 (для HVRL2), 89-97 (для HVRL3), 26-35B (для HVRH1), 47-65 (для HVRH2) і 93-102 (для HVRH3).

[0082] «Індивід», або «пацієнт», або «суб'єкт» є ссавцем. Ссавці включають, але не обмежуються цим, одомашнених тварин (наприклад, корів, овець, кішок, собак і коней), приматів (наприклад, людей і відмінних від людей приматів, таких як мавпи), кроликів і гризунів (наприклад, мишей і щурів). У певних варіантах реалізації винаходу індивід, або пацієнт, або суб'єкт є людиною. У деяких варіантах реалізації винаходу «індивід», або «пацієнт», або «суб'єкт» у контексті цього документу представляє будь-якого суб'єкта-людину, що підлягає лікуванню, який демонструє або демонстрував одну або більше ознак, симптомів або інших індикаторів астми або респіраторного патологічного стану. Передбачається, що в якості суб'єкта можуть бути включені будь-які суб'єкти, залучені у клінічні дослідження, які не демонструють ніяких ознак захворювання, або суб'єкти, залучені у епідеміологічні дослідження, або суб'єкти, які будь-коли виступали контрольними суб'єктами. Суб'єкт міг раніше проходити лікування антагоністом IL-13 або іншим лікарським препаратом або не проходити таке лікування. Суб'єкт може бути наївним щодо антагоніста IL-13 на момент початку лікування згідно з цим документом, тобто суб'єкт міг раніше не проходити лікування, наприклад, антагоністом IL-13, у момент включення в дослідження (тобто у встановлений момент часу до введення першої дози антагоніста IL-13 у спосіб лікування згідно з цим документом, наприклад, день проведення скринінгу суб'єкта перед початком лікування). Такі «наївні» суб'єкти у загальному випадку вважаються кандидатами для лікування таким (-ими) лікарським (-ими) препаратом (-ами).

[0083] «Педіатричний» індивід, або пацієнт, або суб'єкт являє собою людину з моменту народження до 18 років (чи у віці 0-18 років). У деяких варіантах реалізації винаходу вік педіатричного індивіда, або пацієнта, або суб'єкта складає від 2 до 6, від 2 до 17, від 6 до 11, від 6 до 18, від 6 до 17, від 8 до 17, від 12 до 17 або від 12 до 18 років.

[0084] «Виділене» антитіло є антитілом, яке було відокремлено від компонентів свого природного оточення. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло очищене до більш ніж 95% або 99% чистоти згідно з визначенням, наприклад, електрофоретичним (наприклад, ДСН-ПААГ, ізоелектричне фокусування (ІЕФ), капілярний електрофорез) або хроматографічним (наприклад, іонообмінна або обернено-фазова ВЕРХ) методом. Огляд методів оцінки чистоти антитіла дивіться, наприклад, у Flatman et al, J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

[0085] «Виділена» нуклеїнова кислота відноситься до молекули нуклеїнової кислоти, яку було відокремлено від компонентів її природного оточення. Виділена нуклеїнова кислота включає молекулу нуклеїнової кислоти, що міститься в клітинах, які зазвичай містять молекулу нуклеїнової кислоти, але молекула нуклеїнової кислоти знаходиться поза хромосомою або у хромосомній локації, відмінній від її природної хромосомної локації.

[0086] «Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло проти мішені» відноситься до однієї або більше молекул нуклеїнових кислот, кодуючих важкий і легкий ланцюг антитіла (або їх фрагменти), включаючи такі молекули нуклеїнових кислот в одному векторі або окремих векторах, і такі молекули нуклеїнових кислот, присутні в одній або більше локаціях у клітині-хазяїні.

[0087] Термін «моноклональне антитіло» відноситься до антитіла, отриманого з популяції практично гомогенних антитіл, тобто окремі антитіла, що складають популяцію є ідентичними і/або зв'язують один епітоп, за винятком можливих варіантних антитіл, що наприклад, містять мутації природного походження або виникли під час отримання препарату моноклональних антитіл, причому такі варіанти у загальному випадку присутні у незначних кількостях. На відміну від препаратів поліклональних антитіл, які, зазвичай, містять різні антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло препарату моноклональних антитіл спрямоване проти однієї детермінанти на антигені. Таким чином, модифікатор «моноклональне» вказує на характеристики антитіла, як отриманого з практично гомогенної популяції антитіл, і не повинен сприйматися як такий, що вимагає отримання антитіла будь-яким

конкретним чином. Наприклад, моноклональні антитіла для застосування відповідно до запропонованих у цьому документі способів, можна отримувати різними методами, включаючи, але не обмежуючись цим, гібридомний метод, методи рекомбінантної ДНК, методи фагового дисплея та методи із застосуванням трансгенних тварин, які містять усі або частину локусів людського імуноглобуліну, при цьому такі методи та інші типові методи отримання моноклональних антитіл описано у цьому документі.

[0088] «Оголене антитіло» відноситься до антитіла, яке не кон'юговане з гетерологічним компонентом (наприклад, цитотоксичним компонентом) або радіоактивною міткою. Оголене антитіло може бути присутнім у фармацевтичній готовій формі.

[0089] «Нативні антитіла» відносяться до молекул імуноглобуліну природного походження з різними структурами. Наприклад, нативні антитіла IgG є гетеротетрамерними глікопротеїнами масою близько 150000 дальтон, які складаються з двох ідентичних легких ланцюгів і двох ідентичних важких ланцюгів, зв'язаних дисульфідними зв'язками. Від N- до C-кінця кожен важкий ланцюг містить варіабельну область (VH), що також називається варіабельним важким доменом або варіабельним доменом важкого ланцюга, за яким йдуть три константні домени (CH1, CH2 і CH3). Аналогічно, від N- до C-кінця кожен легкий ланцюг містить варіабельну область (VL), що також називається варіабельним легким доменом або варіабельним доменом легкого ланцюга, за яким йде константний домен легкого ланцюга (CL). Легкий ланцюг антитіла може відноситися до одного з двох типів, що називаються каппа (κ) і лямбда (λ) на основі амінокислотної послідовності його константного домену.

[0090] Термін «вкладиш упаковки» використовується для позначення інструкцій, зазвичай включених у комерційні упаковки терапевтичних продуктів, які містять інформацію з показань, застосування, дозування, введення, комбінованої терапії, протипоказань і/або попереджень щодо застосування таких терапевтичних продуктів. Термін «вкладиш упаковки» також використовується для позначення інструкцій, зазвичай включених у комерційні упаковки діагностичних продуктів, які містять інформацію з припустимого застосування, принципу проведення випробування, приготування та поводження з реагентами, збору та підготовки зразків, калібрування аналізу та процедури аналізу, клінічних характеристик і даних про точність, таких як чутливість і специфічність аналізу.

[0091] «Відсоток (%) ідентичності амінокислотної послідовності» по відношенню до еталонної поліпептидної послідовності визначається як відсоток амінокислотних залишків у кандидатній послідовності, які ідентичні з амінокислотними залишками в еталонній поліпептидній послідовності, після вирівнювання послідовностей і внесення гепів, у разі потреби, для досягнення максимального відсотка ідентичності послідовності, і не враховуючи будь-які консервативні заміни як частину ідентичності послідовності. Вирівнювання у цілях визначення відсотка ідентичності амінокислотної послідовності можна проводити різними шляхами, які відомі у цій галузі техніки, наприклад, використовуючи загальнодоступне комп'ютерне програмне забезпечення, таке як програми BLAST, BLAST-2, ALIGN або Megalign (DNASTAR). Фахівці у цій галузі техніки можуть визначити відповідні параметри для вирівнювання послідовностей, включаючи будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального вирівнювання вздовж усієї довжини порівнюваних послідовностей. При цьому у цілях цього документу значення % ідентичності амінокислотної послідовності отримують, використовуючи комп'ютерну програму для порівняння послідовностей ALIGN-2. Авторські права на комп'ютерну програму для порівняння послідовностей ALIGN-2 належать Genentech, Inc., а початковий програмний код був поданий разом із документацією користувача у Бюро реєстрації авторських прав США, Вашингтон, округ Колумбія, 20559, де він був зареєстрований під номером реєстрації авторського права США № TXU510087. Програма ALIGN-2 знаходиться у загальному доступі від Genentech, Inc., Південний Сан-Франциско, Каліфорнія, або може бути скопійована з початкового програмного коду. Програму ALIGN-2 необхідно копіювати для використання в операційній системі UNIX, включаючи цифрову UNIX V4.0D. Усі параметри для порівняння послідовностей встановлені у програмі ALIGN-2 і не варіюються.

[0092] У ситуаціях, коли ALIGN-2 застосовують для порівняння амінокислотних послідовностей, % ідентичності амінокислотної послідовності заданої амінокислотної послідовності А з або проти заданої амінокислотної послідовності В (що можна, в альтернативному варіанті, перефразовувати як задана амінокислотна послідовність А, яка має або містить визначений % ідентичності амінокислотної послідовності з або проти заданої амінокислотної послідовності В) розраховують таким чином:

[0093] 100 помножити на відношення X/Y , де X – число амінокислотних залишків, які були оцінені як ідентичні збіги програмою вирівнювання послідовностей ALIGN-2 під час вирівнювання цією програмою А і В, і де Y – загальне число амінокислотних залишків у В. Слід

розуміти, що якщо довжина амінокислотної послідовності А не дорівнює довжині амінокислотної послідовності В, % ідентичності амінокислотної послідовності А щодо В не дорівнюватиме % ідентичності амінокислотної послідовності В щодо А. Якщо спеціально не вказано інше, усі значення % ідентичності амінокислотної послідовності, використовувані у цьому документі, отримані, як описано у попередньому параграфі, за допомогою комп'ютерної програми ALIGN-2.

[0094] Термін «фармацевтична готова форма» або «фармацевтична композиція» відноситься до препарату, який знаходиться у такій формі, щоб забезпечувати ефективність біологічної активності активного інгредієнта, що міститься у ньому, і який не містить додаткових компонентів, що є неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому вводять готову форму.

[0095] «Фармацевтично прийнятний носій» відноситься до інгредієнта у фармацевтичній готовій формі, відмінного від активного інгредієнта, який є нетоксичним для суб'єкта. Фармацевтично прийнятні носії включають, але не обмежуються цим, буфер, допоміжну речовину, стабілізатор або консервант.

[0096] Термін «мішень» відноситься до будь-якої нативної молекули з будь-якого джерела, яке відноситься до хребетних, включаючи ссавців, таких як примати (наприклад, люди), і гризунів (наприклад, мишей і щурів), якщо не вказано інше. Цей термін включає «повнорозмірну» не піддану процесингу мішень, а також будь-яку форму мішені, яка отримується у результаті процесингу у клітині. Цей термін також включає варіанти мішеней природного походження, наприклад, сплайс-варіанти або алельні варіанти.

[0097] Термін «лікування» (і його граматичні варіації, такі як «лікувати») відноситься до клінічного втручання у спробі змінити природний перебіг захворювання у індивіда, що проходить лікування, і може проводитися як для профілактики, так і під час клінічної патології. Бажані ефекти лікування включають, але не обмежуються цим, запобігання появі або повторній появі захворювання, полегшення симптомів, зменшення будь-яких прямих або непрямих патологічних наслідків захворювання, запобігання метастазуванню, зниження швидкості прогресування захворювання, зменшення інтенсивності або послаблення хворобливого стану та ремісію або поліпшення прогнозу. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіла застосовують для уповільнення розвитку захворювання або для уповільнення прогресування захворювання.

[0098] Термін «варіабельна область» або «варіабельний домен» відноситься до домену важкого або легкого ланцюга антитіла, який залучено у зв'язування антитіла з антигеном. Варіабельні домени важкого ланцюга та легкого ланцюга (VH і VL відповідно) нативного антитіла у загальному випадку мають аналогічні структури, при цьому кожен домен містить чотири консервативні каркасні області (FR) і три гіперваріабельні області (HVR). (Дивіться, наприклад, Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., сторінка 91 (2007).) Одного домену VH або VL може бути достатньо для забезпечення антигензв'язуючої специфічності. Крім того, антитіла, які зв'язують конкретний антиген, можна виділяти, використовуючи домен VH або VL з антитіла, яке зв'язує цей антиген, для проведення скринінгу бібліотеки комплементарних доменів VL або VH відповідно. Дивіться, наприклад, Portolano et al, *J. Immunol.* 150: 880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).

[0099] Термін «вектор» відноситься до молекули нуклеїнової кислоти, здатної збільшувати число копій іншої нуклеїнової кислоти, з якою вона зв'язана. Цей термін включає вектор у вигляді здатної до самореплікації структури нуклеїнової кислоти, а також вектор, інтегрований у геном клітини-хазяїна, у яку він був внесений. Певні вектори здатні управляти експресією нуклеїнових кислот, з якими вони функціонально зв'язані. Такі вектори називаються у цьому документі «експресійними векторами».

[00100] Термін «загострення» у пацієнта з діагнозом atopічного дерматиту означає визначуване підвищення ступеня тяжкості уражень упродовж періоду, який становить щонайменше 3 доби, у разі безперервного лікування, що відповідає клінічно значущому підвищенню тяжкості захворювання (за оцінкою лікаря і/або самого пацієнта), у разі чого потрібне підсилення терапії (дивіться, наприклад, Darsow et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:317-28).

[00101] Atopічний дерматит можна діагностувати, використовуючи «критерії Hanifin/Rajka». Діагностичні критерії Hanifin/Rajka описано у *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1980; Suppl 92:44-7. Щоб поставити діагноз atopічного дерматиту необхідно, щоб у пацієнта були присутніми щонайменше 3 «основні ознаки» і 3 або більше другорядні ознаки, перераховані нижче. Основні ознаки включають свербіж, типову морфологію та розподіл, такий як викривлена ліхеніфікація або лінійність, хронічний або хронічно-рецидивуючий дерматит і персональний або сімейний анамнез atopії, наприклад, астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту. Другорядні ознаки включають ксероз, іхтіоз, долонну гіперлінійність або волосяний кератоз, середню (типу 1) реактивність при шкірній пробі, підвищення сироваткового IgE, ранній вік початку, схильність до

шкірних інфекцій (особливо *Staph. aureus* і *Herpes simplex*), порушення клітинноопосередкованого імунітету, схильність до неспецифічного дерматиту кистей і стоп, екзему сосків, хейліт, рецидивуючий кон'юнктивіт, складку Денні-Моргана, кератоконус, передню субкапсулярну катаракту, потемніння в очах, блідість обличчя/еритему обличчя, себореїну екзему, передні складки на шиї та сверблячку у разі потіння. Додаткові другорядні критерії включають непереносимість шерсті та ліпідних розчинників, перифолікулярну акцентуацію, непереносимість їжі, вплив навколишніх або емоційних факторів на перебіг захворювання та білий дермографізм/повільне знебарвлення еритеми.

[00102] Тяжкість atopічного дерматиту можна визначити за «критеріями Райка/Лангеланда», як описано у Rajka G and Langeland T, *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1989; 144 (Suppl): 13-4. Оцінюваним категоріям тяжкості захворювання приписується оцінка від 1 до 3: I) величина ураженої площі тіла, II) перебіг захворювання, наприклад, більше або менше 3 місяців упродовж одного року або безперервний перебіг захворювання, і III) інтенсивність у діапазоні від слабкої сверблячки до сильної сверблячки, що зазвичай турбує під час нічного сну. Можливі оцінки 1,5 або 2,5. Загальну тяжкість захворювання визначають за сумою окремих оцінок по цих трьох оцінюваних категоріях захворювання, а тяжкість визначають за сумою цих оцінок, при цьому легке захворювання визначається загальною оцінкою 3-4, помірне – оцінкою 4,5-7,5, а важке – загальною оцінкою 8-9.

[00103] Термін «критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту» або «ADDSOM» означає визначення деяких ознак, симптомів, характеристик або параметрів, які пов'язані з atopічним дерматитом і які можуть бути кількісно або якісно оцінені. Типові критерії ADDSOM включають, але не обмежуються цим, «індекс поширеності та тяжкості екземи» (EASI), «оцінку тяжкості atopічного дерматиту» (SCORAD), «загальну оцінку дослідником» (IGA), «загальну оцінку ознак дослідником» (IGSA), оцінку atopічного дерматиту Райка/Лангеланда й оцінку результатів пацієнтами, включаючи, але не обмежуючись цим, візуальну аналогову шкалу свербіж (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), візуальну аналогову шкалу безсоння (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), щоденник симптомів atopічного дерматиту (ADSD), опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ), дерматологічний індекс якості життя (DLQI) (Finlay and Khan, *Clin Exper Dermatol* 1994; 19:210) і 5-D шкалу свербіж (Elman et al., *Br J Dermatol* 2010; 162(3):587-593).

[00104] «Індекс поширеності та тяжкості екземи» або «EASI» є затвердженим показником, використовуваним у клінічних умовах для оцінки тяжкості та міри АД, Hanifin et al., *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-18. Клінічним лікарем або іншим фахівцем-медиком оцінюються чотири окремі ділянки тіла: голова і шия (ГіШ), верхні кінцівки (ВК; включаючи зовнішні пахвові западини та долоні), торс (включаючи внутрішні пахвові западини та пах), і нижні кінцівки (НК; включаючи сідниці та стопи). Для кожної ділянки тіла оцінюють площу ураженої поверхні тіла (ППТ) і приписують оцінку від 0 до 6 (або, необов'язково, 0-7, де 0 відповідає відсутності висипу) для розрахунку відсотка ураженої ППТ (0% – 100%); кожну ділянку окремо оцінюють для визначення середнього ступеня тяжкості (0-3: відсутність, легка, помірна, важка), при цьому допускаються половинні значення, щодо кожної з чотирьох клінічних ознак: еритема, ущільнення/поява папул, екскоріація та ліхеніфікація. Кожній ділянці тіла приписується середня оцінка від 0 до 12; загальна оцінка приписується ділянці тіла на підставі суми окремих оцінок за клінічними ознаками (максимум = 12) x оцінку по ураженій площі (максимум = 6) x індекс ділянки тіла (ГіШ – 0,1, ВК – 0,2, торс – 0,3, НК – 0,4). Загальна оцінка (0-72) приписується на підставі суми загальних оцінок для кожної з чотирьох ділянок тіла.

[00105] «Загальна оцінка дослідником» або «IGA» є показником оцінки, використовуваним у клінічних умовах для визначення тяжкості АД і клінічної відповіді на лікування на підставі п'ятибальної шкали. Оцінка 0 (чиста шкіра) означає відсутність запальних ознак atopічного дерматиту, а оцінка 1 (майже чиста шкіра) означає, що наявні лише видима еритема та лише видима поява папул і ущільнення. Оцінки 2, 3 або 4 (легке, помірне, важке захворювання) ґрунтовані на тяжкості еритеми, появі папул і ущільнення, виділенні ексудату та утворенні кірки. У «загальній оцінці ознак дослідником» або «IGSA» використовується градація оцінки уражень у діапазоні від чистої шкіри до важкого захворювання на підставі оцінки еритеми, набряку, ліхеніфікованих бляшок або папул і екскоріації. Крім того, градація оцінки поразок може бути підвищена або знижена на підставі міри та розташування шкірних уражень.

[00106] «Оцінка тяжкості atopічного дерматиту» або «SCORAD» є клінічною оцінкою тяжкості АД, розробленою Європейською спеціальною групою з atopічного дерматиту (консенсусна доповідь, *Dermatology* 1993; 186:23-31). Оцінюються три аспекти тяжкості захворювання: (i) величина площі тіла, ураженої запаленням, з оцінкою 0-100, позначуваній «А» у загальній оцінці, (ii) інтенсивність шести клінічних ознак: еритеми, набряку/утворення папул, виділення

ексудату/утворення кірки, екскоріації, ліхеніфікації та сухості, кожній з яких приписується оцінка 0-3 на підставі тяжкості (відсутність захворювання, легке, помірне, важке захворювання) з отриманням загальної оцінки у діапазоні 0-18, позначуваної «В» у загальній оцінці, і (iii) два суб'єктивні показники, в яких використовується оцінка пацієнтами: візуальна аналогова шкала свербіж (у діапазоні від 0 [відсутність сверблячки] до 10 [найгірша сверблячка, яку можна представити]) і візуальна аналогова шкала безсоння (у діапазоні від 0 [відсутність безсоння] до 10 [найгірше безсоння, яке можна представити]), кожна у вигляді середнього за останні 3 доби або ночі, позначувана «С» у загальній оцінці. Загальну оцінку (0-103) визначають за формулою: $A/5 + (7B/2) + C$.

[00107] Термін «оцінка результатів пацієнтами» або «PRO» означає затверджений опитування або інструмент, використовуваний у клінічній практиці або у клінічних дослідженнях для оцінки якості життя з точки зору пацієнта у зв'язку з симптомами захворювання atopічним дерматитом у пацієнта, які можуть включати емоційний та функціональний вплив захворювання. PRO являє собою звіт про стан здоров'я пацієнта, що надходить безпосередньо від пацієнта, без інтерпретації реакції пацієнта клінічним лікарем або будь-ким іншим. Результат може бути визначений в абсолютних термінах (наприклад, тяжкість симптому, ознаки або стану захворювання) або у вигляді зміни відносно попередніх показників. У клінічних дослідженнях інструмент PRO можна використовувати для визначення ефекту медичного втручання на один або більше показників (тобто визначуваних показників, таких як симптом або ряд симптомів, ефект на конкретну функцію або ряд функцій, або ряд симптомів або функцій, що є показовими для визначення тяжкості стану здоров'я). Типові інструменти PRO, використовувані для оцінки АД включають, але не обмежуються цим, візуальну аналогову шкалу свербіж (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), візуальну аналогову шкалу безсоння (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), щоденник симптомів atopічного дерматиту (ADSD), опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ), дерматологічний індекс якості життя (DLQI) (Finlay and Khan, Clin Exper Dermatol 1994; 19:210) і 5-D шкалу свербіж (Elman et al., Br J Dermatol 2010; 162(3):587-593).

Композиції і способи

[00108] Цей винахід заснований, щонайменше частково, на дивовижному та несподіваному відкритті, що анти-IL-13 антагоністичне моноклональне антитіло лебрикізумаб забезпечує терапевтичну дію у разі введення пацієнтам з atopічним дерматитом із застосуванням запропонованих у цьому документі схем дозування, включаючи пацієнтів, які одночасно приймають місцеві кортикостероїди, згідно з оцінкою за декількома критеріями ефективності результатів. Відповідно, у цьому документі запропоновано способи лікування atopічного дерматиту антагоністами IL-13, включаючи анти-IL-13 антитіла, такі як лебрикізумаб.

[00109] Лебрикізумаб є гуманізованим, моноклональним антитілом IgG4, яке зв'язує IL-13 з високою афінністю та блокує сигналізацію через активний гетеродимер IL-4R-альфа/IL-13R-альфа1. Лебрикізумаб клінічно досліджували у разі астми у різних дозах, а результати було представлено у літературі та узагальнено нижче.

[00110] У дослідженні MILLY дорослим із слабко контрольованою, незважаючи на лікування інгаляційними кортикостероїдами, астмою вводили 250 мг лебрикізумабу або плацебо один раз на чотири тижні всього впродовж шести місяців. Corren et al, N Engl J Med 2011; 365:1088-98. Пацієнти, яких лікували лебрикізумабом, зокрема, пацієнти у підгрупі з високим рівнем біомаркера (високим рівнем сироваткового періостину), демонстрували більше поліпшення легеневої функції згідно з визначенням FEV1, ніж пацієнти у групі плацебо. Corren et al, вище.

[00111] Дослідження MOLLY було дослідженням з підбором дози, в якому пацієнти з астмою, які не приймали інгаляційні кортикостероїди, отримували 125 мг лебрикізумабу, або 250 мг лебрикізумабу, або 500 мг лебрикізумабу, або плацебо один раз на чотири тижні всього впродовж 12 тижнів. Noonan et al, J Allergy Clin Immunol 2013; 132:567-74. Хоча середня відносна зміна у FEV1 була чисельно вищою в усіх групах з різними дозами лебрикізумабу у порівнянні з групою плацебо, ця різниця не була ні статистично ні клінічно значущою. Noonan et al, вище. Крім того, дослідження MOLLY не змогло продемонструвати залежність доза-відповідь. Noonan et al, вище. Одним з висновків з результатів є те, що блокування одного цитокіну, IL-13, у популяції пацієнтів з астмою у дослідженні MOLLY, було недостатньо для поліпшення легеневої функції, визначуваної за FEV1, у порівнянні з існуючими варіантами лікування. Noonan et al, вище.

[00112] У дослідженнях LUTE і VERSE три різні дози лебрикізумабу, 37,5 мг, 125 мг і 250 мг, які вводили один раз на чотири тижні, досліджували на пацієнтах з помірною та важкою астмою, не контрольованою прийомом інгаляційних кортикостероїдів. Hanania et al., Thorax 2015; 70:748-756. Лікування лебрикізумабом знижувало рівень астматичних загострень, які були найбільш

вираженими у пацієнтів з підвищеним рівнем біомаркера (високим рівнем сироваткового періостину) (усі дози: 60% зниження), ніж у пацієнтів з низьким рівнем біомаркера (низьким рівнем сироваткового періостину) (усі дози: 5% зниження); проте відсутні чіткі дані по залежності доза-відповідь. Hanania et al., 2015, вище. Після лікування лебрикізумабом також покращувалася легенева функція, при цьому найбільше збільшення FEV1 спостерігалось у пацієнтів з високим рівнем періостину у порівнянні з пацієнтами з низьким рівнем періостину. Hanania et al., 2015, вище.

[00113] Як описано у цьому документі, пацієнти як з АД, так і з астмою мали підвищені рівні біомаркерів, пов'язаних з біологією IL-13, і опосередковану Th-2 гіперчутливість. Відповідно, можна вважати, що рівні доз лебрикізумабу, які призводять до поліпшення клінічних показників у разі астми, також могли б демонструвати біологічну активність у пацієнтів з АД. Таким чином, початкові дози, запропоновані для дослідження на пацієнтах з АД, наведені в описі клінічного дослідження I і клінічного дослідження II у прикладах, ґрунтувалися на опублікованих клінічних даних, отриманих у випадку астми, як описано вище.

[00114] Після ініціації клінічного дослідження I і клінічного дослідження II, описаних у цьому документі, було проаналізовано результати клінічних досліджень фази 3 лебрикізумабу у разі астми (LAVOLTA I і LAVOLTA II) і опубліковані онлайн 5 вересня 2016 р. у Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, доступні на [dx\(dot\)doi\(dot\)org\(slash\)S2213-2600\(16\)30265-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X). LAVOLTA I і II були дослідженнями фази 3 з повторюваним дизайном для оцінки ефективності та безпеки лебрикізумабу у пацієнтів з неконтрольованою, незважаючи на прийом інгаляційних кортикостероїдів і щонайменше одного другого контролюючого препарату, астмою. Ці дослідження фази 3 були розроблені з метою отримання дозволу на маркетинг від органів охорони здоров'я по всьому світу за умови демонстрації статистично значущої ефективності в обох дослідженнях і прийнятного профілю безпеки.

[00115] У LAVOLTA I і II пацієнтів лікували 37,5 мг лебрикізумабу, або 125 мг лебрикізумабу, або плацебо, які вводили один раз на чотири тижні впродовж 52 тижнів. Основним вимірюваним параметром ефективності було зниження рівня загострення захворювання. Пацієнтів стратифікували відповідно до високого рівня біомаркера (високого сироваткового рівня періостину або високого числа еозинофілів у крові) або низького рівня біомаркера (низького сироваткового рівня періостину або низького числа еозинофілів у крові). Як повідомлялося у Hanania et al., 2016, вище, результати по ефективності в обох дослідженнях не узгоджувалися між собою. Лебрикізумаб значно знижував рівень загострення у пацієнтів з високим рівнем біомаркера у LAVOLTA I, але не у LAVOLTA II. Hanania et al., 2016, вище. Обидва дослідження не змогли продемонструвати чіткої залежності доза-відповідь, хоча результати з фармакокінетики та фармакодинаміки узгоджувалися з результатами досліджень фази II, описаних вище, що вказує на аналогічну дію лікарського препарату та інгібування шляху IL-13. Hanania et al., 2016, вище.

[00116] Відповідно, хоча схеми дозування лебрикізумабу, досліджувані в описаних у цьому документі клінічному дослідженні I і клінічному дослідженні II atopічного дерматиту, ґрунтувалися на клінічному досвіді для астми, не було упевненості в тому, що лебрикізумаб може забезпечувати клінічно значущий результат у пацієнтів з atopічним дерматитом у разі застосування схем дозування, описаних для клінічного дослідження I і клінічного дослідження II. Результати, що не узгоджуються між собою, для лебрикізумабу у пацієнтів з астмою та відсутність чіткої залежності доза-відповідь серед декількох досліджень, у загальних рисах описаних вище, включаючи результати, наведені для досліджень LAVOLTA I і II фази 3, обумовлюють таку невпевненість щодо терапевтичної користі лебрикізумабу у пацієнтів з atopічним дерматитом. Перед появою описаного у цьому документі винаходу не можна було передбачити, чи зможе лебрикізумаб забезпечувати клінічно значущий результат у пацієнтів з atopічним дерматитом у разі застосування схем дозування, описаних у цьому документі.

Типові антитіла

Анти-IL-13 антитіла

[00117] В одному аспекті у винаході запропоновано виділені антитіла, які зв'язуються з людським IL-13.

[00118] Типові анти-IL-13 антитіла відомі та включають, наприклад, але не обмежуються цим, лебрикізумаб, IMA-026, IMA-638 (що також називається анрукінзумабом, INN № 910649-32-0; QAX-576); тралокінумаб (що також називається CAT-354, CAS № 1044515-88-9); AER-001, ABT-308 (що також називається гуманізованим антитілом 13C5.5). Приклади таких анти-IL-13 антитіл і інших інгібіторів IL-13 описані, наприклад, у WO 2005/062967, WO2008/086395, WO2006/085938, US 7615213, US 7501121, WO2007/036745, WO2010/073119, WO2007/045477, WO 2014/165771. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою

гуманізоване антитіло IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло являє собою лебрикізумаб. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить містить три HVR важкого ланцюга, HVR-H1 (SEQ ID NO: 5), HVR-H2 (SEQ ID NO: 6) і HVR-H3 (SEQ ID NO: 7). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить містить три HVR легкого ланцюга, HVR-L1 (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 (SEQ ID NO: 9) і HVR-L3 (SEQ ID NO: 10). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить містить три HVR важкого ланцюга та три HVR легкого ланцюга, HVR-H1 (SEQ ID NO: 5), HVR-H2 (SEQ ID NO: 6), HVR-H3 (SEQ ID NO: 7), HVR-L1 (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 (SEQ ID NO: 9) і HVR-L3 (SEQ ID NO: 10). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, VH, що має амінокислотну послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1, 3 і 24. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область легкого ланцюга, VL, що має амінокислотну послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2, 4 і 25. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, VH, що має амінокислотну послідовність, обрану з SEQ ID NO: 1, 3 і 24, і варіабельну область легкого ланцюга, VL, що має амінокислотну послідовність, обрану з SEQ ID NO: 2, 4 і 25.

[00119] В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 4. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 25. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 3 і SEQ ID NO: 2. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 3 і SEQ ID NO: 4. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 3 і SEQ ID NO: 25. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 24 і SEQ ID NO: 2. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 24 і SEQ ID NO: 4. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло містить послідовності варіабельної області SEQ ID NO: 24 і SEQ ID NO: 25.

[00120] У будь-якому з наведених вище варіантів реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло може бути гуманізованим. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить HVR, як у будь-якому з наведених вище варіантів реалізації винаходу, і додатково містить акцепторну людську каркасну область, наприклад, каркасну область людського імуноглобуліну або людську консенсусну каркасну область.

[00121] В іншому аспекті анти-IL-13 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1. У певних варіантах реалізації винаходу послідовність VH, яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичності, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції щодо еталонної послідовності, але анти-IL-13 антитіло, яке містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з людським IL-13. У певних варіантах реалізації винаходу було проведено заміну, вставку і/або делецію у цілому 1-10 амінокислот у SEQ ID NO: 1. У певних варіантах реалізації винаходу заміни, вставки або делеції знаходяться в областях за межами HVR (тобто у FR). Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VH у SEQ ID NO: 1, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VH у SEQ ID NO: 3, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VH у SEQ ID NO: 24, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності.

[00122] В іншому аспекті запропоновано анти-IL-13 антитіло, яке містить послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2. У певних варіантах реалізації винаходу послідовність VL, яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичності, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції щодо еталонної послідовності, але анти-IL-13 антитіло, яке містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з людським IL-13. У певних варіантах реалізації винаходу було проведено заміну, вставку і/або делецію у цілому 1-10 амінокислот у SEQ ID NO: 2. У певних варіантах реалізації винаходу заміни, вставки або делеції знаходяться в областях за межами HVR (тобто у FR). Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VL у SEQ ID NO: 2, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VL у SEQ ID NO: 4, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Необов'язково, анти-IL-13 антитіло

містить послідовність VL у SEQ ID NO: 25, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності.

[00123] В іншому аспекті запропоновано анти-IL-13 антитіло, яке містить VH згідно з будь-яким з наведених вище варіантів реалізації винаходу і VL згідно з будь-яким з наведених вище варіантів реалізації винаходу.

[00124] У додатковому аспекті у винаході запропоновано антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом, що й запропоноване у цьому документі анти-IL-13 антитіло. Наприклад, у певних варіантах реалізації винаходу запропоновано антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом або може конкурентно інгібуватися анти-IL-13 антитілом, яке містить послідовність VH з SEQ ID NO: 1 і послідовність VL з SEQ ID NO: 2.

[00125] У додатковому аспекті винаходу анти-IL-13 антитіло відповідно до будь-якого з наведених вище варіантів реалізації може бути моноклональним антитілом, включаючи химерне, гуманізоване або людське антитіло. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло є фрагментом антитіла, наприклад, Fv, Fab, Fab', scFv, діатілом або фрагментом F(ab')₂. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло є повнорозмірним антитілом, наприклад, інтактним антитілом IgG1 або IgG4 або антитілом іншого класу або ізотипу, описаним у цьому документі. Відповідно до іншого варіанту реалізації винаходу антитіло являє собою біспецифічне антитіло. В одному варіанті реалізації винаходу біспецифічне антитіло містить HVR або містить області VH і VL, описані вище.

[00126] В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить три HVR важкого ланцюга, HVR-H1 (SEQ ID NO: 13), HVR-H2 (SEQ ID NO: 14) і HVR-H3 (SEQ ID NO: 15). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить три HVR легкого ланцюга, HVR-L1 (SEQ ID NO: 16), HVR-L2 (SEQ ID NO: 17) і HVR-L3 (SEQ ID NO: 18). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить три HVR важкого ланцюга та три HVR легкого ланцюга, HVR-H1 (SEQ ID NO: 13), HVR-H2 (SEQ ID NO: 14), HVR-H3 (SEQ ID NO: 15), HVR-L1 (SEQ ID NO: 16), HVR-L2 (SEQ ID NO: 17) і HVR-L3 (SEQ ID NO: 18). В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, VH, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область легкого ланцюга, VL, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, VH, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12, і варіабельну область легкого ланцюга, VL, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11.

[00127] У будь-якому з наведених вище варіантів реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло може бути гуманізованим. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло містить HVR, як у будь-якому з наведених вище варіантів реалізації винаходу, і додатково містить акцепторну людську каркасну область, наприклад, каркасну область людського імуноглобуліну або людську консенсусну каркасну область.

[00128] В іншому аспекті анти-IL-13 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 12. У певних варіантах реалізації винаходу послідовність VH, яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичності послідовності, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції щодо еталонної послідовності, але анти-IL-13 антитіло, яке містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з людським IL-13. У певних варіантах реалізації винаходу було проведено заміну, вставку і/або делецію у цілому 1-10 амінокислот у SEQ ID NO: 12. У певних варіантах реалізації винаходу заміни, вставки або делеції знаходяться в областях за межами HVR (тобто у FR). Необов'язково, анти-IL-13 антитіло містить послідовність VH у SEQ ID NO: 12, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності.

[00129] В іншому аспекті запропоновано анти-IL-13 антитіло, яке містить послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11. У певних варіантах реалізації винаходу послідовність VL, яка має щонайменше 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичності, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції щодо еталонної послідовності, але анти-IL-13 антитіло, яке містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з людським IL-13. У певних варіантах реалізації винаходу було проведено заміну, вставку і/або делецію у цілому 1-10 амінокислот у SEQ ID NO: 11. У певних варіантах реалізації винаходу заміни, вставки або делеції знаходяться в областях за межами HVR (тобто у FR). Необов'язково, анти-IL-13 антитіло

містить послідовність VL у SEQ ID NO: 11, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності.

[00130] В іншому аспекті запропоновано анти-IL-13 антитіло, яке містить VH згідно з будь-яким з наведених вище варіантів реалізації винаходу і VL згідно з будь-яким з наведених вище варіантів реалізації винаходу.

[00131] У додатковому аспекті у винаході запропоновано антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом, що й запропоноване у цьому документі анти-IL-13 антитіло. Наприклад, у певних варіантах реалізації винаходу запропоновано антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом або може конкурентно інгібуватися анти-IL-13 антитілом, яке містить послідовність VH SEQ ID NO: 12 і послідовність VL з SEQ ID NO: 11.

[00132] У додатковому аспекті винаходу анти-IL-13 антитіло відповідно до будь-якого з наведених вище варіантів реалізації може бути моноклональним антитілом, включаючи химерне, гуманізоване або людське антитіло. В одному варіанті реалізації винаходу анти-IL-13 антитіло є фрагментом антитіла, наприклад, Fv, Fab, Fab', scFv, діатілом або фрагментом F(ab')₂. В іншому варіанті реалізації винаходу антитіло є повнорозмірним антитілом, наприклад, інтактним антитілом IgG1 або IgG4 або антитілом іншого класу або ізотипу, описаним у цьому документі. Відповідно до іншого варіанту реалізації винаходу антитіло являє собою біспецифічне антитіло. В одному варіанті реалізації винаходу біспецифічне антитіло містить HVR або містить області VH і VL, описані вище.

[00133] У додатковому аспекті анти-IL-13 антитіло відповідно до будь-якого з наведених вище варіантів реалізації винаходу може мати будь-які характеристики, окремо або у комбінації, описані нижче у розділах 1-7:

1. Афіність антитіл

[00134] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло має константу дисоціації (K_d) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ, $\leq 0,1$ нМ, $\leq 0,01$ нМ або $< 0,001$ нМ (наприклад, 10^{-8} М або менше, наприклад, від 10^{-8} М до 10^{-13} М, наприклад, від 10^{-9} М до 10^{-13} М).

[00135] В одному варіанті реалізації винаходу K_d вимірюють за допомогою аналізу зв'язування радіоактивно міченого антигена (PIA), який проводять з Fab-версією антитіла, що представляє інтерес, і його антигеном, як описано нижче. Афіність зв'язування Fab щодо антигена у розчині вимірюють, урівноважуючи Fab мінімальною концентрацією (125I)-міченого антигена у присутності ряду титрів неміченого антигена, потім проводячи захоплення зв'язаного антигена на покритому анти-Fab антитілом планшеті (дивіться, наприклад, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)). Щоб встановити умови для аналізу, багатолункові планшети MICROTITER® (Thermo Scientific) покривають упродовж ночі 5 мкг/мл захоплюючого анти-Fab антитіла (Cappel Labs) у 50 мМ карбонаті натрію (pH 9,6), а після цього блокують 2% (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну у ФСБ упродовж двох-п'яти годин за кімнатної температури (приблизно 23°C). У неадсорбуючому планшеті (Nunc #269620) змішують 100 пМ або 26 пМ [125I]-антигена з серійними розведеннями Fab, що представляє інтерес (наприклад, відповідно до оцінки анти-VEGF антитіла, Fab-12, у Presta et al, Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)). Fab, що представляє інтерес, інкубують упродовж ночі; при цьому інкубацію можна продовжувати впродовж тривалішого періоду (наприклад, близько 65 годин), щоб гарантувати досягнення рівноваги. Після цього суміші переносять у планшет для захоплення для інкубації за кімнатної температури (наприклад, упродовж однієї години). Потім розчин вилучають, а планшет промивають вісім разів 0,1% полісорбатом 20 (TBH-20®) у ФСБ. Коли планшети висихають, додають 150 мкл/лунку сцинтилятора (MICROSCINT-20 TM; Packard) і зчитують планшети на гамма-лічильнику TOPCOUNT TM (Packard) упродовж десяти хвилин. Концентрації кожного Fab, які дають менше або 20% максимального зв'язування, відбирають для використання у конкурентному аналізі зв'язування.

[00136] Відповідно до іншого варіанту реалізації винаходу K_d вимірюють за допомогою аналізу методом поверхневого плазмонного резонансу, використовуючи BIACORE®-2000 або BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) за 25°C з імобілізованим на чіпі CM5 антигеном за ~10 одиниць відповіді (ОВ). Коротко, біосенсорні чіпи на основі карбоксиметильованого декстрану (CM5, BIAcore, Inc.) активують N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлоридом (EDC) і N-гідроксисукцинімідом (NHS) відповідно до інструкцій постачальника. Антиген розводять 10 мМ ацетату натрію, pH 4,8, до 5 мкг/мл (~0,2 мкМ) перед введенням за швидкості потоку 5 мкл/хвилину до досягнення приблизно 10 одиниць відповіді (ОВ) зв'язаного білку. Після введення антигена вводять 1 М етаноламіну, щоб блокувати групи, що не прореагували. Для кінетичних вимірювань двократні серійні розведення Fab (від 0,78 нМ до 500 нМ) вводять у ФСБ з 0,05% полісорбатом 20 (TBH-20TM), поверхнево-активною речовиною

(ФСБТ), за 25°C за швидкості потоку приблизно 25 мкл/хв. Швидкість асоціації (кас.) і швидкість дисоціації (кдис.) розраховують, використовуючи просту взаємно-однозначну модель зв'язування Ленгмюра (оціночне програмне забезпечення BIACORE®, версія 3.2), шляхом одночасної апроксимації сенсограм асоціації та дисоціації. Рівноважну константу дисоціації (Кд) розраховують як співвідношення кдис./кас. Дивіться, наприклад, Chen et al, J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999). Якщо швидкість асоціації перевищує 106 М-1 с-1 за даними наведеного вище методу поверхневого плазмонного резонансу, тоді швидкість асоціації можна визначити, використовуючи методику гасіння флуоресценції, в якій вимірюється підвищення або зниження інтенсивності випускання флуоресценції (збудження = 295 нм; випускання = 340 нм, 16 нм смуга пропускання) за 25°C 20 нМ комплексу антиген-антитіло (у Fab формі) у ФСБ, рН 7,2, у присутності зростаючих концентрацій антигена за допомогою спектрометра, такого як спектрофотометр з можливістю зупинки потоку (Aviv Instruments) або спектрофотометр серії 8000 SLM-AMINCO TM (ThermoSpectronic) з кюветою з перемішуванням.

2. Фрагменти антитіл

[00137] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло є фрагментом антитіла. Фрагменти антитіл включають, але не обмежуються цим, фрагменти Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv і scFv і інші фрагменти, описані нижче. Огляд деяких фрагментів антитіл дивіться у Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003). Огляд фрагментів scFv дивіться, наприклад, у Pluckthün, у The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); також дивіться WO 93/16185; і патенти США № 5571894 і 5587458. Опис фрагментів Fab і F(ab')₂, які містять епітоп зв'язування рецептора реутилізації та мають підвищений in vivo час напівжиття, дивіться у патенті США № 5869046.

[00138] Діатіла являють собою фрагменти антитіл з двома антигензв'язуючими ділянками, які можуть бути бівалентними або біспецифічними. Дивіться, наприклад, EP 404097; WO 1993/01161; Hudson et al, Nat. Med. 9: 129-134 (2003); і Hollinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993). Тріатіла та тетратіла також описано у Hudson et al., Nat. Med. 9: 129-134 (2003).

[00139] Однодоменні антитіла являють собою фрагменти антитіл, які містять увесь або частину варіабельного домену важкого ланцюга або увесь або частину варіабельного домену легкого ланцюга антитіла. У певних варіантах реалізації винаходу однодоменне антитіло є людським однодоменним антитілом (Domantis, Inc., Waltham, MA; дивіться, наприклад, патент США № 6248516 B1).

[00140] Фрагменти антитіл можуть бути отримані різними способами, включаючи, але не обмежуючись цим, протеолітичне розщеплення інтактного антитіла, а також вироблення рекомбінантними клітинами-хазяями (наприклад, E. coli або фага), як описано у цьому документі.

3. Химерні та гуманізовані антитіла

[00141] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло є химерним антитілом. Деякі химерні антитіла описані, наприклад, у патенті США № 4816567; і Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). В одному прикладі химерне антитіло містить нелюдську варіабельну область (наприклад, варіабельну область, отриману від миші, щура, хом'яка, кролика або відмінного від людини примату, такого як мавпа) і людську константну область. У додатковому прикладі химерне антитіло являє собою антитіло з «перемкнутим класом», клас або підклас якого було змінено відносно класу батьківського антитіла. Химерні антитіла включають їх антигензв'язуючі фрагменти.

[00142] У певних варіантах реалізації винаходу химерне антитіло є гуманізованим антитілом. Зазвичай, нелюдське антитіло гуманізують, щоб знизити його імуногенність для людини, у той же час зберігаючи специфічність і афінність батьківського нелюдського антитіла. У загальному випадку гуманізоване антитіло містить один або більше варіабельних доменів, у яких HVR, наприклад, CDR (або їх частини) отримано з нелюдського антитіла, а FR (або їх частини) отримано з послідовностей людського антитіла. Гуманізоване антитіло, необов'язково, також може містити щонайменше частину людської константної області. У деяких варіантах реалізації винаходу деякі залишки FR у гуманізованому антитілі заміщено відповідними залишками з нелюдського антитіла (наприклад, антитіла, з якого отримано залишки HVR), наприклад, для збереження або поліпшення специфічності або афінності антитіла.

[00143] Огляд гуманізованих антитіл і способів їх отримання наведено, наприклад, у Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13: 1619-1633 (2008), а додатковий опис наведено, наприклад, у Riechmann et al, Nature 332:323-329 (1988); Queen et al, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86: 10029-10033 (1989); патентах США № 5821337, 7527791, 6982321 і 7087409; Kashmiri et al, Methods

36:25-34 (2005) (де описане прищеплення SDR (a-CDR)); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (де описана «зміна поверхні»); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (де описане «перетасування FR»); i Osbourn et al, *Methods* 36:61-68 (2005) i Klimka et al, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (де описано підхід «направленого відбору» щодо перетасування FR).

[00144] Людські каркасні області, які можна використовувати для гуманізації, включають, але не обмежуються цим: каркасні області, обрані методом «найкращої відповідності» (дивіться, наприклад, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); каркасні області, отримані з консенсусної послідовності людських антитіл конкретної підгрупи варіабельних областей легкого або важкого ланцюга (дивіться, наприклад, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); i Presta et al. *J. Immunol.* 151:2623 (1993)); людські зрілі (що пройшли соматичну мутацію) каркасні області або каркасні області людської зародкової лінії (дивіться, наприклад, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008)); i каркасні області, отримані під час скринінгу бібліотек FR (дивіться, наприклад, Vasa et al., *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997) i Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

4. Людські антитіла

[00145] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло є людським антитілом. Людські антитіла можна отримувати, використовуючи різні методики, відомі у цій галузі техніки. Людські антитіла у цілому описано у van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) i Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[00146] Людські антитіла можна отримувати шляхом введення імуногена трансгенній тварині, яку було модифіковано так, щоб виробляти інтактні людські антитіла або інтактні антитіла з людськими варіабельними областями у відповідь на антигенну стимуляцію. Такі тварини, зазвичай, містять усі або частину локусів людського імуноглобуліну, які заміщують локуси ендегенного імуноглобуліну або які присутні позахромосомно або випадковим чином інтегровані у хромосоми тварини. У таких трансгенних мишей локуси ендегенного імуноглобуліну у загальному випадку інактивовані. Огляд способів отримання людських антитіл від трансгенних тварин дивіться у Lonberg, *Nat. Biotech.* 23: 1117-1125 (2005). Також дивіться, наприклад, патенти США № 6075181 i 6150584, де описано технологію XENOMOUSE™; патент США № 5770429, де описано технологію HUMAB®; патент США № 7041870, де описано технологію K-M MOUSE®, i публікацію патентної заявки США № US 2007/0061900, де описано технологію VELOCIMOUSE®). Людські варіабельні області з інтактних антитіл, які виробляються такими тваринами, можна додатково модифікувати, наприклад, комбінуючи з різними людськими константними областями.

[00147] Людські антитіла також можна отримувати способами на основі гібридом. Було описано лінії клітин мієломи людини та гетеромієломи мишей i людини для отримання людських моноклональних антитіл. (Дивіться, наприклад, Kozbor *J. Immunol.* 133: 3001 (1984); Brodeur et al, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); i Boemer et al, *J. Immunol.* 147: 86 (1991).) Людські антитіла, створені за допомогою технології людської В-клітинної гібридоми, також описано у Li et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Додаткові способи включають описані, наприклад, у патенті США № 7189826 (де описане отримання моноклональних людських антитіл IgM з ліній клітин гібридоми) i Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4): 265-268 (2006) (де описані гібридоми людина-людина). Технологія людської гібридоми (технологія тріоми) також описана у Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) i Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3): 185-91 (2005).

[00148] Людські антитіла також можна створювати, виділяючи послідовності варіабельного домену Fv-клону, обрані з людських бібліотек фагового дисплея. Такі послідовності варіабельного домену потім можна комбінувати з будь-яким необхідним людським константним доменом. Методики відбору людських антитіл з бібліотек антитіл описано нижче.

5. Отримані з бібліотек антитіла

[00149] Антитіла згідно з винаходом можуть бути виділені шляхом скринінгу комбінаторних бібліотек для отримання антитіл з необхідною активністю або активностями. Наприклад, у цій галузі техніки відомо багато способів створення бібліотек фагового дисплея та скринінгу таких бібліотек щодо антитіл, які мають необхідні характеристики зв'язування. Огляд таких способів наведено, наприклад, у Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien et al, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001), i додатково вони описані, наприклад, у McCafferty et al, *Nature* 348:552-554; Clackson et al, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248: 161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al, *J. Mol. Biol.*

340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); i Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004).

[00150] У певних способах із застосуванням фагового дисплея репертуари генів VH і VL окремо клонують за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і випадковим чином рекомбінують у фагових бібліотеках, після чого можна проводити їх скринінг щодо антигензв'язуючого фага, як описано у Winter et al, Ann. Rev. Immunol, 12: 433-455 (1994). Фаг, зазвичай, відображає фрагменти антитіл у вигляді одноланцюгових фрагментів Fv (scFv) або у вигляді фрагментів Fab. Бібліотеки з імунізованих джерел забезпечують високоафінні антитіла до імуногена без необхідності створення гібридом. В альтернативному варіанті можна клонувати наївний репертуар (наприклад, від людини), щоб забезпечити єдине джерело антитіл до широкого діапазону невластних, а також власних антигенів, без будь-якої імунізації, як описано у Griffiths et al, EMBO J, 12: 725-734 (1993). І нарешті, наївні бібліотеки також можна отримувати синтетичним чином, клонуючи неперебудовані V-генні сегменти із стовбурових клітин і використовуючи ПЛР-праймери, які містять випадкову послідовність, для кодування високоваріабельних областей CDR3 і для здійснення перебудови in vitro, як описано у Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992). Патентні публікації, що описують фагові бібліотеки людських антитіл, включають, наприклад: патент США № 5750373 і патентні публікації США № 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 і 2009/0002360.

[00151] Антитіла або фрагменти антитіл, виділені з бібліотек людських антитіл, вважаються у цьому документі людськими антитілами або фрагментами людських антитіл.

6. Мультиспецифічні антитіла

[00152] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло є мультиспецифічним антитілом, наприклад, біспецифічним антитілом. Мультиспецифічні антитіла є моноклональними антитілами, які мають специфічність зв'язування щонайменше щодо двох різних ділянок. У певних варіантах реалізації винаходу одна специфічність зв'язування відноситься до IL-13, а інша – до будь-якого іншого антигена. У певних варіантах реалізації винаходу біспецифічні антитіла можуть зв'язуватися з двома різними епітопами IL-13. Біспецифічні антитіла також можна використовувати для локалізації цитотоксичних агентів у клітинах. Біспецифічні антитіла можна отримувати у вигляді повнорозмірних антитіл або фрагментів антитіл.

[00153] Методики отримання мультиспецифічних антитіл включають, але не обмежуються цим, рекомбінантну коекспресію двох пар важкий ланцюг – легкий ланцюг імуноглобуліну, які мають різну специфічність (дивіться Milstein and Cuella, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829 і Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)), і конструювання методом «виступ-у-западину» (дивіться, наприклад, патент США № 5731168). Мультиспецифічні антитіла також можна отримувати шляхом створення ефекту електростатичної взаємодії для отримання Fc-гетеродимерних молекул антитіл (WO 2009/089004A1); перехресного зшивання двох або більше антитіл або фрагментів (дивіться, наприклад, патент США № 4676980 і Brennan et al, Science, 229: 81 (1985)); використання лейцинових блискавок для отримання біспецифічних антитіл (дивіться, наприклад, Kostelny et al., J. Immunol., 148(5): 1547-1553 (1992)); використання технології «діатіл» для отримання біспецифічних фрагментів антитіл (дивіться, наприклад, Hollinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); і використання димерів одноланцюгових Fv (sFv) (дивіться, наприклад, Gruber et al., J. Immunol, 152:5368 (1994)); і отримання триспецифічних антитіл, як описано, наприклад, у Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991).

[00154] Сконструйовані антитіла з трьома або більше функціональними антигензв'язуючими ділянками, включаючи «антитіла-восьминоги», також включено у цей документ (дивіться, наприклад US 2006/0025576A1).

[00155] У цьому документі антитіло або фрагмент антитіла також включають «FAb подвійної дії» або «DAF», що містить антигензв'язуючу ділянку, яка зв'язується з IL-13, а також з іншим, відмінним антигеном (дивіться, наприклад, US 2008/0069820).

7. Варіанти антитіл

[00156] У певних варіантах реалізації винаходу передбачено варіанти амінокислотних послідовностей запропонованих у цьому документі антитіл. Наприклад, може існувати необхідність у поліпшенні афінності зв'язування і/або інших біологічних властивостей антитіла. Варіанти амінокислотних послідовностей антитіла можна отримувати шляхом внесення відповідних модифікацій у нуклеотидну послідовність, яка кодує антитіло, або шляхом пептидного синтезу. Такі модифікації включають, наприклад, делеції, і/або вставки, і/або заміни залишків у межах амінокислотних послідовностей антитіла. Можна здійснювати будь-яку

комбінацію делеції, вставки та заміни для отримання кінцевої конструкції за умови, що кінцева конструкція має необхідні характеристики, наприклад, зв'язує антиген.

Варіанти, які містять заміни, вставки та делеції

- 5 [00157] У певних варіантах реалізації винаходу запропоновано варіанти антитіл, які мають одну або більше амінокислотних замін. Ділянки, що представляють інтерес для замісного мутагенезу, включають HVR і FR. Консервативні заміни наведено у таблиці 1 під заголовком «консервативні заміни». Більш істотні зміни наведено у таблиці 1 під заголовком «типові заміни» і додатково описано нижче у зв'язку з класами амінокислотних бічних ланцюгів.
- 10 Амінокислотні заміни можна вносити в антитіло, що представляє інтерес, і проводити скринінг продуктів щодо необхідної активності, наприклад, збереження/поліпшення зв'язування антигена, зниження імуногенності або поліпшення АЗКЦ або КЗЦ.

Таблиця 1

Оригінальний залишок	Типові заміни	Консервативні заміни
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Asp, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu, Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Норлейцин	Leu
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Asp, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu, Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Норлейцин	Leu

- 15 [00158] Амінокислоти можна згрупувати відповідно до загальних властивостей бічних ланцюгів:

- (1) гідрофобні: Норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральні гідрофільні: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислі: Asp, Glu;
- (4) основні: His, Lys, Arg;
- 20 (5) залишки, що впливають на орієнтацію ланцюга: Gly, Pro;
- (6) ароматичні: Trp, Tyr, Phe.

[00159] Неконсервативні заміни включають заміну представника одного з цих класів представником іншого класу.

[00160] Один з типів замісного варіанту включає заміщення одного або більше залишків гіперваріабельної області батьківського антитіла (наприклад, гуманізованого або людського антитіла). У загальному випадку отримувані у результаті варіанти, відібрані для додаткового дослідження, матимуть модифікації (наприклад, поліпшення) у певних біологічних властивостях (наприклад, підвищення афінності, зниження імуногенності) у порівнянні з батьківським антитілом і/або по суті зберігатимуть певні біологічні властивості батьківського антитіла. Типовим замісним варіантом є антитіло з дозрілою афінністю, яке зручно отримувати, наприклад, використовуючи методики досягнення дозрівання афінності на основі фагового дисплея, такі як описані у цьому документі. Коротко, проводять мутацію однієї або більше ділянок HVR і скринінг варіантних антитіл, які відображаються фагом, щодо конкретної біологічної активності (наприклад, афінності зв'язування).

[00161] Зміни (наприклад, заміни) можна здійснювати у HVR, наприклад, для поліпшення афінності антитіла. Такі зміни можна здійснювати у «гарячих точках» HVR, тобто залишках, що кодуються кодонами, які піддаються мутації з високою частотою під час процесу соматичного дозрівання (дивіться, наприклад, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)), і/або SDR (а-CDR), досліджуючи отримувані у результаті варіантні VH або VL щодо афінності зв'язування. Дозрівання афінності шляхом конструювання та повторного відбору з вторинних бібліотек було описане, наприклад, у Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) У деяких варіантах реалізації дозрівання афінності різноманітність вносять у обрані для дозрівання гени варіабельної області різними способами (наприклад, ПЛР з внесенням помилок, перетасовування ланцюгів або олігонуклеотид-направленого мутагенезу). Потім створюють вторинну бібліотеку. Потім проводять скринінг бібліотеки, щоб ідентифікувати будь-які варіанти антитіл з необхідною афінністю. Інший спосіб внесення різноманітності включає HVR-спрямовані підходи, в яких рандомізують декілька залишків HVR (наприклад, 4-6 залишків за раз). Зокрема, можна ідентифікувати залишки HVR, залучені у зв'язування антигена, наприклад, використовуючи аланін-скануючий мутагенез або моделювання. Зокрема, часто мішенями є CDR-H3 і CDR-L3.

[00162] У певних варіантах реалізації винаходу заміни, вставки або делеції можуть знаходитися у межах однієї або більше HVR до тієї міри, доки такі зміни істотно не знижують здатність антитіла зв'язувати антиген. Наприклад, у HVR можна здійснювати консервативні зміни (наприклад, наведені у цьому документі консервативні заміни), які істотно не знижують афінність зв'язування. Такі зміни можуть знаходитися поза межами «гарячих точок» HVR або SDR. У певних варіантах реалізації варіантних послідовностей VH і VL, наведених вище, кожна HVR є незмінною або містить не більше однієї, двох або трьох амінокислотних замін.

[00163] Ефективний спосіб ідентифікації залишків або областей антитіла, які можуть бути мішенями для мутагенезу, називається «аланін-скануючим мутагенезом» і описаний у Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244: 1081-1085. У цьому способі ідентифікують залишок або групу цільових залишків (наприклад, заряджених залишків таких як arg, asp, his, lys і glu) і заміщують нейтральною або негативно зарядженою амінокислотою (наприклад, аланіном або поліаланіном) для визначення, чи буде це впливати на взаємодію антитіла з антигеном. Додаткові заміни можна вносити в амінокислотні локації, які демонструють функціональну чутливість до початкових замін. В альтернативному або додатковому варіанті визначають кристалічну структуру комплексу антиген-антитіло для ідентифікації точок контакту між антитілом і антигеном. Такі контактні залишки та сусідні з ними залишки можуть слугувати мішенями або вилучатися як кандидати на заміну. Можна проводити скринінг варіантів для визначення, чи мають вони необхідні властивості.

[00164] Амінокислотні вставки включають аміно- і/або карбокси-кінцеві злиття з діапазоном довжини від одного залишку до поліпептидів, що містять сто або більше залишків, а також вставки одного або деякої кількості амінокислотних залишків усередині послідовності. Приклади кінцевих вставок включають антитіло з N-кінцевим залишком метіонілу. Інші варіанти молекули антитіла, що містять вставки, включають злиття N- або C-кінця антитіла з ферментом (наприклад, для ADEPT) або поліпептидом, який підвищує сироватковий час напівжиття антитіла.

Глікозильовані варіанти

[00165] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло змінюють для збільшення або зменшення міри глікозилювання антитіла. Додавання або вилучення ділянок глікозилювання в антитілі зручно здійснювати, змінюючи амінокислотну послідовність так, щоб створити або вилучити одну або більше ділянок глікозилювання.

[00166] Якщо антитіло містить Fc-область, можна змінювати приєднаний до неї вуглевод. Нативні антитіла, що виробляються клітинами ссавців, зазвичай, містять розгалужений,

біантенарний олігосахарид, який у загальному випадку приєднаний N-зв'язком до Asn297 СН₂-домену Fc-області. Дивіться, наприклад, Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997). Олігосахарид може містити різні вуглеводи, наприклад, манозу, N-ацетилглюкозамін (GlcNAc), галактозу та сіалову кислоту, а також фукозу, приєднану до GlcNAc у «стовбуровій» частині біантенарної олігосахаридної структури. У деяких варіантах реалізації винаходу модифікації олігосахариду в антитілі згідно з винаходом можна проводити для створення варіантів антитіл з певними поліпшеними властивостями.

[00167] В одному варіанті реалізації винаходу запропоновано варіанти антитіл, що мають вуглеводну структуру, в якій відсутня фукоза, приєднана (прямим або непрямим чином) до Fc-області. Наприклад, кількість фукози у такому антитілі може складати від 1% до 80%, від 1% до 65%, від 5% до 65% або від 20% до 40%. Кількість фукози визначають, розраховуючи відношення середньої кількості фукози у цукровому ланцюзі в Asn297 до суми усіх глікоструктур, приєднаних до Asn 297 (наприклад, комплексних, гібридних структур і структур з високим вмістом манози), визначуваній методом мас-спектроскопії MALDI-TOF, як описано, наприклад, у WO 2008/077546. Asn297 відноситься до залишку аспарагіну, розташованого приблизно у позиції 297 у Fc-області (нумерація Eu залишків Fc-області); при цьому Asn297 також може розташовуватися приблизно на ± 3 вище або нижче позиції 297, тобто між позиціями 294 і 300, внаслідок незначних варіацій послідовностей в антитілах. Такі фукозилізовані варіанти мають поліпшену функцію АЗКЦ. Дивіться, наприклад, патентні публікації США № US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Приклади публікацій, що відносяться до «дефукозилізованих» або «фукозо-дефіцитних» варіантів антитіл, включають: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Приклади ліній клітин, здатних виробляти дефукозилізовані антитіла, включають клітини Lec13 CHO з дефіцитом білкового фукозилування (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); патентна заявка США № US 2003/0157108 A1, Presta, L.; і WO 2004/056312 A1, Adams et al., особливо приклад 11), і лінії клітин з нокаутом, такі як клітини CHO з нокаутом гена альфа-1,6-фукозилтрансферази, FUT8 (дивіться, наприклад, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); і WO2003/085107).

[00168] Додатково запропоновано варіанти антитіл з розділеними надвоє олігосахаридами, наприклад, в яких біантенарний олігосахарид, приєднаний до Fc-області антитіла, розділено надвоє GlcNAc. Такі варіанти антитіл можуть мати знижене фукозилування і/або поліпшену функцію АЗКЦ. Приклади таких варіантів антитіл описані, наприклад, у WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); патенті США № 6602684 (Umana et al.); і US 2005/0123546 (Umana et al.). Також запропоновано варіанти антитіл з щонайменше одним залишком галактози в олігосахариді, приєднаному до Fc-області. Такі варіанти антитіл можуть мати поліпшену функцію КЗЦ. Такі варіанти антитіл описані, наприклад, у WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); і WO 1999/22764 (Raju, S.).

Варіанти Fc-області

[00169] У певних варіантах реалізації винаходу одна або більше амінокислотних модифікацій можуть бути внесені у Fc-область запропонованого у цьому документі антитіла, що дозволяє створювати варіанти Fc-області. Варіант Fc-області може містити людську послідовність Fc-області (наприклад, Fc-області людського IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4), яка містить амінокислотну модифікацію (наприклад, заміну) в одній або більше амінокислотних позиціях.

[00170] У певних варіантах реалізації у винаході передбачено варіант антитіла, який має деякі, але не усі ефекторні функції, які роблять його бажаним кандидатом для застосувань, в яких важливим є час напівжиття антитіла *in vivo*, але при цьому певні ефекторні функції (такі як комплементзалежна цитотоксичність і АЗКЦ) є необов'язковими або шкідливими. Аналіз *in vitro* і/або *in vivo* цитотоксичності можна проводити для підтвердження зниження/припинення активності КЗЦ і/або АЗКЦ. Наприклад, аналіз зв'язування Fc-рецептора (FcR) можна проводити, щоб гарантувати, що у антитіла відсутня здатність зв'язувати FcγR (і отже, відсутня активність АЗКЦ), але при цьому воно зберігає здатність зв'язувати FcRn. Основні клітини, які опосередковують АЗКЦ, NK-клітини, експресують тільки FcγRIII, тоді як моноцити експресують FcγRI, FcγRII і FcγRIII. Дані по експресії FcR узагальнено у таблиці 3 на сторінці 464 у Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991). Необмежуючі приклади *in vitro* аналізів для оцінки активності АЗКЦ молекули, що представляє інтерес, описано у патенті США № 5500362

(дивіться, наприклад, Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)) і Hellstrom, I et al, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82: 1499-1502 (1985); 5821337 (дивіться Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166: 1351-1361 (1987)). В альтернативному варіанті можна застосовувати методи нерадіоактивного аналізу (дивіться, наприклад, нерадіоактивний аналіз цитотоксичності АСТІ™ для проточної цитометрії (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; і нерадіоактивний аналіз цитотоксичності CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Вживані у таких видах аналізу ефекторні клітини включають моноклеарні клітини периферичної крові (МКПК) і природні клітини-кілери (NK). В альтернативному або додатковому варіанті активність АЗКЦ молекули, що представляє інтерес, можна оцінювати in vivo, наприклад, у тваринній моделі, як описано у Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998). Також можна проводити аналіз зв'язування С1q для підтвердження того, що антитіло не здатне зв'язувати С1q і, отже, у нього відсутня активність КЗЦ. Дивіться, наприклад, ІФА зв'язування С1q і С3с у WO 2006/029879 і WO 2005/100402. Щоб оцінити активацію комплементу, можна проводити аналіз КЗЦ (дивіться, наприклад, Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101: 1045-1052 (2003); і Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)). Визначення зв'язування FcRn і in vivo виведення/часу напівжиття також можна проводити, використовуючи відомі у цій галузі техніки способи (дивіться, наприклад, Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12): 1759-1769 (2006)).

[00171] Антитіла зі зниженою ефекторною функцією включають антитіла з заміною одного або більше залишків Fc-області 238, 265, 269, 270, 297, 327 і 329 (патент США № 6737056). Такі Fc-мутанти включають Fc-мутантів із замінами у двох або більше амінокислотних позиціях 265, 269, 270, 297 і 327, включаючи так званий Fc-мутант «DANA» із заміною залишків 265 і 297 на аланін (патент США № 7332581).

[00172] Описано деякі варіанти антитіл з поліпшеним або зниженим зв'язуванням з FcR. (Дивіться, наприклад, патент США № 6737056; WO 2004/056312, і Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001).)

[00173] У певних варіантах реалізації винаходу варіант антитіла містить Fc-область з однією або більше амінокислотними замінами, які покращують АЗКЦ, наприклад, замінами у позиціях 298, 333 і/або 334 Fc-області (нумерація залишків EU).

[00174] У деяких варіантах реалізації винаходу здійснюють зміни у Fc-області, які призводять до зміни (тобто як поліпшення, так і зниження) зв'язування С1q і/або комплементозалежної цитотоксичності (КЗЦ), наприклад, як описано у патенті США № 6194551, WO 99/51642 і Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000).

[00175] Антитіла з підвищеним часом напівжиття та поліпшеним зв'язуванням з неонатальним Fc-рецептором (FcRn), який відповідає за перенесення материнських IgG у плід (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) і Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)), описано у US2005/0014934A1 (Hinton et al.). Ці антитіла містять Fc-область з однією або більше замінами, які покращують зв'язування Fc-області з FcRn. Такі Fc-варіанти включають варіанти із замінами в одному або більше залишках Fc-області: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 або 434, наприклад, заміною залишку Fc-області 434 (патент США № 7371826).

[00176] Також дивіться Duncan & Winter, Nature 322: 738-40 (1988); патент США № 5648260; патент США № 5624821; і WO 94/29351 щодо інших прикладів варіантів Fc-області.

Цистеїн-сконструйовані варіанти антитіл

[00177] У певних варіантах реалізації винаходу може існувати необхідність створення цистеїн-сконструйованих антитіл, наприклад, «THIOMAB», в яких один або більше залишків антитіла заміщено залишками цистеїну. У конкретних варіантах реалізації винаходу заміщені залишки знаходяться у доступних ділянках антитіла. У разі заміни цих залишків цистеїном реактивні тіольні групи опиняються у доступних ділянках антитіла, що можна використовувати для кон'югації антитіла з іншими сполуками, такими як лікарські сполуки або лікерно-лікарські сполук, для створення імунокон'югату, як додатково описано у цьому документі. У певних варіантах реалізації винаходу будь-який один або більше з наступних залишків може бути заміщено цистеїном: V205 (нумерація Kabat) легкого ланцюга; A118 (нумерація EU) важкого ланцюга; і S400 (нумерація EU) Fc-області важкого ланцюга. Цистеїн-сконструйовані антитіла можна створювати, як описано у патенті США № 7521541.

Похідні антитіл

[00178] У певних варіантах реалізації винаходу запропоноване у цьому документі антитіло може бути додатково модифіковане так, щоб воно містило додаткові небілкові сполуки, які відомі у цій галузі техніки та легко доступні. Сполуки, придатні для дериватизації антитіла, включають, але не обмежуються цим, водорозчинні полімери. Необмежуючі приклади

водорозчинних полімерів включають, але не обмежуються цим, поліетиленгліколь (ПЕГ), сополімери етилгліколя/пропіленгліколя, карбоксиметилцелюлозу, декстран, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полі-1,3-діоксолан, полі-1,3,6-тріоксан, сополімер етилену/малеїнового ангідриду, поліамінокислоти (як гомополімери, так і випадкові сополімери) і декстран або полі (н-вінілпіролідон) поліетиленгліколь, гомополімери пропіленгліколя, сополімери поліпропіленоксиду/етиленоксиду, поліоксиетильовані поліолі (наприклад, гліцерин), полівініловий спирт і їх суміші. Пропіональдегід поліетиленгліколя може мати переваги у виробництві завдяки своїй стабільності у воді. Полімер може мати будь-яку молекулярну масу і може бути розгалуженим або нерозгалуженим. Число полімерів, приєднаних до антитіла, може варіюватися, і у разі приєднання більше одного полімеру, вони можуть бути однаковими або різними молекулами. У загальному випадку число і/або тип полімерів, використовуваних для дериватизації, можна визначити на підставі чинників, що включають, але не обмежуються цим, конкретні властивості або функції антитіла, які підлягають поліпшенню, те, чи буде похідне антитіла застосовуватися у терапії у певних умовах, і т. ін.

[00179] В іншому варіанті реалізації винаходу запропоновано кон'югати антитіла та небілкової сполуки, які можуть вибірково нагріватися під час дії випромінювання. В одному варіанті реалізації винаходу небілкова сполука є вуглецевою нанотрубкою (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). Випромінювання може мати будь-яку довжину хвилі та включає, але не обмежується цим, довжини хвиль, які не шкодять звичайним клітинам, але які викликають нагрівання небілкової сполуки до температури, за якої гинуть клітини, що знаходяться поблизу комплексу антитіло-небілкова сполука.

Рекомбінантні способи та композиції

[00180] Антитіла можна отримувати, використовуючи рекомбінантні способи та композиції, наприклад, як описано у патенті США № 4816567. В одному варіанті реалізації винаходу запропоновано виділену нуклеїнову кислоту, яка кодує описане у цьому документі антитіло. Така нуклеїнова кислота може кодувати амінокислотну послідовність, що складає VL, і/або амінокислотну послідовність, що складає VH антитіла (наприклад, легкий і/або важкий ланцюги антитіла). У додатковому варіанті реалізації винаходу запропоновано один або більше векторів (наприклад, експресійних векторів), які містять таку нуклеїнову кислоту. У додатковому варіанті реалізації винаходу запропоновано клітину-хазяїна, яка містить таку нуклеїнову кислоту. В одному такому варіанті реалізації винаходу клітина-хазяїн містить (наприклад, була трансформована з допомогою): (1) вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що складає VL антитіла, і амінокислотну послідовність, що складає VH антитіла, або (2) перший вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що складає VL антитіла, і другий вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що складає VH антитіла. В одному варіанті реалізації винаходу клітина-хазяїн є еукаріотичною, наприклад, клітиною яєчника китайського хом'яка (CHO) або лімфоїдною клітиною (наприклад, клітиною Y0, NS0, Sp20). В одному варіанті реалізації винаходу запропоновано спосіб отримання антитіла, який включає культивування клітини-хазяїна, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує антитіло, як вказано вище, в умовах, придатних для експресії антитіла, і, необов'язково, виділення антитіла з клітини-хазяїна (або культурального середовища, яке містить клітини-хазяїв).

[00181] Для рекомбінантного отримання антитіла нуклеїнову кислоту, яка кодує антитіло, наприклад, описане вище, виділяють і вставляють в один або більше векторів для додаткового клонування і/або експресії у клітині-хазяїні. Виділення та секвенування такої нуклеїнової кислоти легко можна провести, використовуючи традиційні процедури (наприклад, використовуючи олігонуклеотидні зонди, здатні специфічно зв'язуватися з генами, які кодують важкий і легкий ланцюги антитіла).

[00182] Відповідні клітини-хазяї для клонування або експресії векторів, які кодують антитіло, включають описані у цьому документі клітини прокариот або еукаріот.

Наприклад, антитіла можна отримувати у бактеріях, зокрема, коли відсутня необхідність у глікозилюванні та ефекторній функції Fc. Інформацію про експресію фрагментів антитіл і поліпептидів у бактеріях дивіться, наприклад, у патентах США № 5648237, 5789199 і 5840523. (Також дивіться Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, де описано експресію фрагментів антитіл у E. coli.) Після експресії антитіло можна виділяти з пасти бактеріальних клітин у розчинну фракцію та додатково очищувати.

[00183] Окрім прокариот, еукаріотичні мікроби, такі як ниткоподібні фаги або дріжджі, є придатними хазяями для клонування або експресії векторів, які кодують антитіло, включаючи гриби та штами дріжджів, чиї шляхи глікозилювання були «гуманізовані», що призводить до

отримання антитіла з частково або повністю людським профілем глікозилювання. Дивіться Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409-1414 (2004) і Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006).

[00184] Придатні клітини-хазяї для експресії глікозилюваного антитіла також отримують з багатоклітинних організмів (безхребетних і хребетних). Приклади клітин безхребетних включають клітини рослин і комах. Були визначені численні бакуловірусні штами, які можна використовувати у поєднанні з клітинами комах, зокрема, для трансфекції клітин *Spodoptera frugiperda*.

[00185] Також у якості хазяїв можна використовувати культури рослинних клітин. Дивіться, наприклад, патенти США № 5959177, 6040498, 6420548, 7125978 і 6417429 (де описано технологію PLANTIBODIESTM для отримання антитіл у трансгенних рослинах).

[00186] Також у якості хазяїв можна використовувати клітини хребетних. Наприклад, можна використовувати лінії клітин ссавців, адаптованих для росту у суспензії. Іншими прикладами застосовних ліній клітин ссавців є лінія клітин нирки мавпи CV1, трансформована SV40 (COS-7); лінія клітин ембріональної нирки людини (293 або клітини 293, описані, наприклад, у Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); клітини нирки новонародженого хом'яка (BHK); клітини Сертолі мишей (клітини TM4, описані, наприклад, у Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); клітини нирки мавпи (CV1); клітини нирки африканської зеленої мавпи (VERO-76); клітини карциноми шийки матки людини (HELA); клітини нирки собаки (MDCK); клітини печінки сірого щура (BRL 3A); клітини легенів людини (W138); клітини печінки людини (Hep G2); клітини пухлини молочної залози мишей (MMT 060562); клітини TRI, описані, наприклад, у Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); клітини MRC 5; і клітини FS4. Інші застосовні лінії клітин-хазяїв ссавців включають клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), включаючи клітини DHFR-CHO (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); і лінії клітин мієломи, такі як Y0, NS0 і Sp2/0. Огляд деяких ліній клітин-хазяїв ссавців, придатних для отримання антитіл, дивіться, наприклад, у Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

Фармацевтичні готові форми

[00187] Фармацевтичні готові форми, які також називаються у цьому документі фармацевтичними композиціями, анти-IL-13 антитіла, описаного у цьому документі, можна готувати, змішуючи таке антитіло або молекулу, що мають необхідну міру чистоти, з одним або більше необов'язковими фармацевтично прийнятними носіями (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), у ліофілізованій формі або у вигляді водних розчинів. Фармацевтично прийнятні носії у загальному випадку є нетоксичними для реципієнтів у застосовних дозуваннях і концентраціях і включають, але не обмежуються цим: буфери, наприклад, фосфатний, цитратний і на основі інших органічних кислот; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (такі як октадецилдиметилбензиламонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид; бензетонію хлорид; фенол, бутіл або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил або пропілпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; і м-крезол); низькомолекулярні (менш ніж близько 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрин; хелатуючі агенти, такі як ЕДТА; цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солетворні протиіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, комплекси Zn-білок); і/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як поліетиленгліколь (ПЕГ). Типові фармацевтично прийнятні носії згідно з цим документом включають агенти для диспергування лікарських препаратів у інтерстиціальному просторі, такі як розчинні нейтрально-активні глікопротеїни на основі гіалуронідази (sHASEGP), наприклад, людські розчинні глікопротеїни гіалуронідази PH-20, такі як rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Деякі типові sHASEGP і способи їх застосування, включаючи rHuPH20, описано у патентних публікаціях США № 2005/0260186 і 2006/0104968. В одному аспекті sHASEGP комбінують з однією або більше іншими глюкозаміногліканазами, такими як хондроїтінази.

[00188] Типові ліофілізовані готові форми антитіл описано у патенті США № 6267958. Водні готові форми антитіл включають описані у патенті США № 6171586 і WO2006/044908, причому останні готові форми містять гістидин-ацетатний буфер.

[00189] Готові форми згідно з цим документом також можуть містити більше одного активного інгредієнта у випадку потреби для конкретного показання, що підлягає лікуванню, переважно інгредієнти зі взаємодоповнюючою активністю, які не чинять один на одного негативного впливу. Наприклад, може існувати необхідність додатково забезпечити контролер з

інгібітором шляху Th2. Такі активні інгредієнти присутні у комбінації у кількостях, ефективних для передбачуваної мети.

[00190] Активні інгредієнти можуть бути вміщені у мікрокапсули, приготовані, наприклад, шляхом коацервації або міжфазної полімеризації, наприклад, гідроксиметилцелюлозні або желатинові мікрокапсули і полі- (метилметакрилатні) мікрокапсули, відповідно, у колоїдних системах доставки лікарських препаратів (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемulsії, наночастинки та нанокапсули) або у макроемulsіях. Такі методики описано у Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

[00191] Можна готувати препарати з подовженим вивільненням. Відповідні приклади препаратів з подовженим вивільненням включають напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, які містять антитіло, при цьому матриці мають вигляд формованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул.

[00192] Готові форми для застосування для in vivo введення у загальному випадку є стерильними. Стерильність можна без зусиль забезпечувати, наприклад, шляхом фільтрації через стерильні фільтрувальні мембрани.

Терапевтичні способи та композиції

[00193] У певних варіантах реалізації винаходу запропоновано способи лікування atopічного дерматиту, які включають введення терапевтично ефективної кількості лебрикізумабу пацієнту з atopічним дерматитом, при цьому лікування призводить до зниження тяжкості захворювання згідно з визначенням або оцінкою за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM). У деяких варіантах реалізації винаходу atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда. Оцінка за шкалою Райка/Лангеланда від 4,5 до 9, зазвичай, вважається такою, що відповідає atopічному дерматиту від помірного до важкого. У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають введення одного або більше місцевих кортикостероїдів. Місцеві кортикостероїди можна вводити до (тобто перед) введення антагоніста IL-13, одночасно з введенням антагоніста IL-13 або після введення антагоніста IL-13. Приклади місцевих кортикостероїдів включають, але не обмежуються цим, тріамцінолону ацетонід, гідрокортизон і комбінацію тріамцінолону ацетоніду та гідрокортизону. Тріамцінолону ацетонід, зазвичай, готують у концентрації 0,1% у кремі, і гідрокортизон, зазвичай, готують у концентрації 1% – 2,5% у кремі. Певні місцеві кортикостероїди вважаються дуже ефективними, такі як, наприклад, бетаметазону дипропіонат, клобетазолу пропіонат, дифлоразондіацетат, флуоцинонід і галобетазолу пропіонат. Певні місцеві кортикостероїди вважаються високоефективними, такі як, наприклад, амцинонід, дезоксиметазон, галцинонід і тріамцінолону ацетонід. Певні місцеві кортикостероїди вважаються середноефективними, такі як, наприклад, бетаметазону валерат, клокортолону півалат, флуоцинолону ацетонід, фурандренолід, флуоцинонід, флутиказону пропіонат, гідрокортизону бутират, гідрокортизону валерат, мометазону фураат і преднікарбат. Певні місцеві кортикостероїди вважаються низькоефективними, такі як, наприклад, алклометазону дипропіонат, дезонід і гідрокортизон. МКС можна застосовувати до уражених ділянок один раз на добу, двічі на добу, три рази на добу або по мірі необхідності. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів.

[00194] У цій галузі техніки відомі різні ADDSOM, які описано у цьому документі на додаток до нового опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ). Типові критерії ADDSOM включають, але не обмежуються цим, «індекс поширеності та тяжкості екземи» (EASI), «оцінку тяжкості atopічного дерматиту» (SCORAD), «загальну оцінку дослідником» (IGA), «загальну оцінку ознак дослідником» (IGSA), оцінку atopічного дерматиту Райка/Лангеланда й оцінку результатів пацієнтами, включаючи, але не обмежуючись цим, візуальну аналогову шкалу свербіж (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), візуальну аналогову шкалу безсоння (аспект тяжкості захворювання, що оцінюється як складова SCORAD), щоденник симптомів atopічного дерматиту (ADSD), опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ), дерматологічний індекс якості життя (DLQI) (Finlay and Khan, Clin Exper Dermatol 1994; 19:210) і 5-D шкалу свербіж (Elman et al., Br J Dermatol 2010; 162(3):587-593).

[00195] Запропонований у цьому документі терапевтичний агент можна вводити будь-якими придатними шляхами, включаючи парентеральний, підшкірний, внутрішньоочеревинний, внутрішньолегеневий і інтраназальний. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне або підшкірне введення. У певних варіантах реалізації винаходу дозування здійснюють за допомогою ін'єкцій, наприклад, внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій. В іншому варіанті реалізації винаходу терапевтичний агент вводять, використовуючи шприц (наприклад, заздалегідь наповнений або ні) або

автоінжектор. У певних варіантах реалізації винаходу терапевтичний агент застосовують місцевим чином.

[00196] У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL13 антитіло згідно з винаходом вводять, використовуючи, наприклад, пристрій для самостійного проведення ін'єкції, автоінжектор або інший пристрій, сконструйований для самостійного введення. У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL13 антитіло згідно з винаходом вводять, використовуючи пристрій для підшкірного введення. У цій галузі техніки відомі та комерційно доступні різні пристрої самостійного проведення ін'єкції та пристрої для підшкірного введення, включаючи автоінжектор. Типові пристрої включають, але не обмежуються цим, заздалегідь наповнені шприци (такі як BD HYPAK SCF®, READYFILL™ і STERIFILL SCF™ від Becton Dickinson; заздалегідь наповнені шприци з сополімера CLEARSHOT™ від Baxter; і заздалегідь наповнені шприци Daikyo Seiko CRYSTAL ZENITH®, доступні від West Pharmaceutical Services); одноразові шприци-ручки, такі як BD Pen від Becton Dickinson; ультрагострі та мікроголкові пристрої (такі як INJECT-EASE™ і мікроінфузійні пристрої від Becton Dickinson; і H-PATCH™, доступні від Valeritas), а також безголкові пристрої для ін'єкцій (такі як BIOJECTOR® і IJECT®, доступні від Bioject; і SOF-SERTER® і пристрої на основі пластирів, доступні від Medtronic). У певних варіантах реалізації винаходу анти-IL13 антитіло згідно з винаходом вводять, використовуючи автоінжектор, який складається з різних компонентів, наприклад, як описано у патентних публікаціях США №№ 2014/0114247, 2014/0148763 і 2013/0131590; патентах США №№ 7597685, 7896850 і 8617109, які усі включено за допомогою посилання. Передбачено можливість сумісних готових форм або сумісного введення за допомогою таких пристроїв самостійного проведення ін'єкції або пристроїв для підшкірного введення анти-IL13 антитіла з щонайменше другою терапевтичною сполукою.

[00197] У випадку запобігання або лікування захворювання відповідне дозування антитіла згідно з винаходом (у разі окремого застосування або у комбінації з одним або більше іншими додатковими терапевтичними агентами) залежатиме від типу захворювання, що підлягає лікуванню, типу антитіла, тяжкості та перебігу захворювання, від того, чи вводять антитіло у превентивних або терапевтичних цілях, попередньої терапії, анамнезу пацієнта та його відповіді на антитіло, а також від рішення лікаря. Антитіло зручно вводити пацієнту за один раз або впродовж деякої кількості прийомів. У певних варіантах реалізації винаходу антитіло згідно з винаходом вводять у вигляді постійної дози (а не дози на основі маси), що становить 125 мг, або 250 мг, або близько 125 мг, або близько 250 мг, або постійної дози від 110 мг до 140 мг, або постійної дози від 120 мг до 130 мг, або постійної дози від 225 мг до 275 мг, або постійної дози від 240 мг до 260 мг. У певних варіантах реалізації винаходу дозу вводять шляхом підшкірної ін'єкції один раз на чотири тижні або один раз на вісім тижнів упродовж деякого періоду часу. У певних варіантах реалізації винаходу період часу складає 12 тижнів, або 20 тижнів, або 24 тижні, або 9 місяців, або один рік, два роки, п'ять років, десять років, 20 років, або впродовж усього життя пацієнта. Прогрес цієї терапії легко відстежувати за допомогою стандартних методик і аналізів. У певних варіантах реалізації винаходу пацієнт має помірний або важкий атопічний дерматит і приймає МКС, у випадку потреби, під час лікування антитілом згідно з винаходом. У певних варіантах реалізації винаходу МКС застосовують раз на добу або двічі на добу, або три рази на добу або більше. У певних варіантах реалізації винаходу пацієнт здатний знижувати вживання МКС упродовж часу введення антитіла згідно з винаходом. Таке зниження вживання МКС називається «зниженням дози» або «зниженням потреби у МКС». Період часу, який відповідає пониженому вживанню, може складати один, два, три або чотири тижні, або два, три, чотири, п'ять або шість місяців.

[00198] Антагоністи IL-13 згідно з винаходом, відповідно до деяких варіантів його реалізації, включають введення у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. Термін «у комбінації з» означає, що додатковий (-і) терапевтичний (-і) агент (-и) вводять до, після або одночасно з фармацевтичною композицією, яка містить антагоніст IL-13. Термін «у комбінації з» також включає послідовне або одночасне введення антагоніста IL-13 і другого терапевтичного агента.

[00199] Наприклад, у разі введення «до» фармацевтичної композиції, яка містить антагоніст IL-13, додатковий терапевтичний агент можна вводити за близько 72 години, близько 60 годин, близько 48 годин, близько 36 годин, близько 24 годин, близько 12 годин, близько 10 годин, близько 8 годин, близько 6 годин, близько 4 годин, близько 2 годин, близько 1 години, близько 30 хвилин, близько 15 хвилин або близько 10 хвилин до введення фармацевтичної композиції, яка містить антагоніст IL-13. Наприклад, у разі введення «після» фармацевтичної композиції, яка містить антагоніст IL-13, додатковий терапевтичний агент можна вводити через близько 10 хвилин, близько 15 хвилин, близько 30 хвилин, близько 1 години, близько 2 годин, близько 4

годин, близько 6 годин, близько 8 годин, близько 10 годин, близько 12 години, близько 24 годин, близько 36 годин, близько 48 годин, близько 60 годин або близько 72 годин після введення фармацевтичної композиції, яка містить антагоніст IL-13. Введення «одночасно» з фармацевтичною композицією, яка містить антагоніст IL-13, означає, що додатковий

5 терапевтичний агент вводять суб'єкту в окремій дозованій формі впродовж менш ніж 5 хвилин (до, після або в один час) відносно введення фармацевтичної композиції, яка містить антагоніст IL-13, або вводять суб'єкту в одній комбінованій дозованій формі, яка містить як додатковий терапевтичний агент, так і антагоніст IL-13.

[00200] Додатковий терапевтичний агент може являти собою, наприклад, інший антагоніст IL-13, антагоніст IL-4R, антагоніст IL-1, антагоніст IL-6, антагоніст IL-6R, антагоніст TNF, антагоніст IL-8, антагоніст IL-9, антагоніст IL-17, антагоніст IL-5, антагоніст IgE, антагоніст CD48, антагоніст IL-31, антагоніст тимусного стромального лімфопоетину (TSLP), антибіотик на основі інтерферона-гамма (IFN.gamma.), місцевий кортикостероїд, такролімус, пімекролімус, мікофенолат, циклоспорин, азатіоприн, метотрексат, кромолін-натрій, інгібітори протеїнази або

15 їх комбінації. У певних варіантах реалізації винаходу фармацевтичну композицію, яка містить антагоніст IL-13, вводять суб'єкту у поєднанні з пероральним імуносупресантом, місцевим інгібітором кальциневрину, таким як, наприклад, пімекролімус або такролімус, або пероральним кортикостероїдом, таким як, наприклад, преднізолон. У певних варіантах реалізації винаходу фармацевтичну композицію, яка містить антагоніст IL-13, вводять суб'єкту у поєднанні з не

20 фармацевтичною терапією, такою як терапія ультрафіолетовим (УФ) світлом.

[00201] У певних варіантах реалізації винаходу антитіло згідно з винаходом вводять один або більше разів у вигляді постійної (тобто не залежної від маси) ударної дози з подальшим введенням, один або більше разів, у вигляді постійної підтримувальної дози. У певних варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 250 мг або 500 мг, а підтримувальна доза складає 125

25 мг. У певних варіантах реалізації винаходу вводять дві ударні дози по 250 мг з інтервалом в 15 діб або 29 діб. У певних варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу вводять через два тижні після останньої ударної дози або через чотири тижні після останньої ударної дози, і після цього – кожні чотири тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу ударна доза складає 500 мг, а підтримувальна доза складає 250 мг. У деяких варіантах реалізації винаходу підтримувальну дозу у 250 мг вводять через чотири тижні після ударної дози, і після цього – кожні чотири тижні або кожні вісім тижнів. Вироби

[00202] У додатковому аспекті винаходу запропоновано виріб, який містить матеріали, застосовні для лікування, запобігання і/або діагностики описаних вище розладів. Виріб містить контейнер і етикетку або пакувальний вкладиш, які знаходяться на контейнері або додаються до

35 нього. Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, пакети для В/В розчинів, автоінжектори і т. ін. Контейнери можуть бути виконані з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер містить композицію, яка знаходиться сама по собі або у комбінації з іншою композицією, ефективну для лікування, запобігання і/або діагностування патологічного стану, і може мати стерильний отвір для доступу (наприклад, контейнер може

40 бути пакетом для внутрішньовенного розчину або флаконом з пробкою, проколуюною гіподермічною голкою для ін'єкцій). Щонайменше один активний агент у композиції є антитілом згідно з винаходом. На етикетці або пакувальному вкладиші вказано, що композицію використовують для лікування цього патологічного стану. Крім того, виріб може містити (а) перший контейнер з композицією, яка знаходиться в ньому, при цьому композиція містить антитіло згідно з винаходом; і (b) другий контейнер з композицією, яка знаходиться в ньому, при цьому композиція містить додатковий терапевтичний агент. У цьому варіанті реалізації винаходу виріб може додатково містити пакувальний вкладиш, на якому вказано, що композицію можна використовувати для лікування конкретного патологічного стану. В альтернативному або додатковому варіанті виріб може додатково містити другий (або третій)

45 контейнер, який містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (БВДІ), фосфатно-сольовий буфер, розчин Рінгера та розчин декстрази. Він може додатково містити матеріали, необхідні з комерційної та користувацької точки зору, включаючи інші буфери, розчинники, фільтри, голки, шприци та автоінжектори.

Приклади

Приклад 1 – Анти-IL-13 антитіла

[00203] Анти-IL-13 антитіла, включаючи моноклональні, гуманізовані анти-IL-13 антитіла, було описано раніше (дивіться, наприклад, WO2005062967). Одним моноклональним гуманізованим анти-IL-13 антитілом, описаним у цьому документі, є лебрикізумаб, антитіло IgG4, також дивіться таблицю з переліком послідовностей. Лебрикізумаб застосовували в

описаних нижче дослідженнях, приготований у концентрації 125 мг/мл у фармацевтично прийнятній композиції, що поставляється у заздалегідь наповненому шприці.

Приклад 2 – Клінічне дослідження I

[00204] Клінічне дослідження I було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази II для оцінки безпеки та ефективності лебрикізумабу у пацієнтів (віком 18-75 років) з персистентним помірним або важким атопічним дерматитом, який адекватно не контролюється місцевими кортикостероїдами (МКС). У цьому дослідженні лебрикізумаб досліджували у комбінації з МКС. Схему дослідження наведено на Фіг. 1.

[00205] Скринінг. Пацієнти, які підлягають включенню у дослідження, повинні були мати помірний або важкий АД, присутній упродовж щонайменше 1 року, і повинні були відповідати усім критеріям включення. Оцінку пацієнтів проводили під час скринінгу для того, щоб оцінити придатність для включення на етап ввідного періоду, і знову у кінці ввідного періоду для того, щоб оцінити придатність для включення на етап періоду лікування та рандомізації щодо досліджуваного препарату.

[00206] Критерії включення були наступними: вік від 18 до 75 років; АД, діагностований за критеріями Hanifin/Rajka, присутній упродовж щонайменше 1 року, на момент скринінгу; АД від помірного до серйозного за градацією відповідно до критеріїв Райка/Лангеланда на момент скринінгу; анамнез відсутності адекватної відповіді на схему лікування з щонайменше щодобовим застосуванням МКС і регулярним застосуванням пом'якшувальних засобів для лікування АД, що триває ≥ 1 місяця (упродовж 3 місяців перед скринінговим візитом); оцінка EASI ≥ 14 на момент скринінгу та в кінці ввідного періоду (візит 3), оцінка IGA ≥ 3 (5-точкова шкала) на момент скринінгу та в кінці ввідного періоду (візит 3); поширення АД на $\geq 10\%$ площі поверхні тіла (ППТ) на момент скринінгу; і оцінка ВАШ свербіж (визначувана як частина SCORAD) ≥ 3 на момент скринінгу.

[00207] Критерії виключення були наступними: застосування у минулому і/або на сьогоднішній день будь-якої терапії на основі анти-IL-13 або анти-IL-4/IL-13, включаючи лебрикізумаб; застосування досліджуваного агента впродовж 4 тижнів перед скринінгом або впродовж 5 періодів напівжиття досліджуваного агента, залежно від того, який з періодів більший; анамнез важкої алергічної реакції або анафілактичної реакції на біологічний агент або підтверджена гіперчутливість до будь-якого компонента ін'єкції лебрикізумабу; гіперчутливість до МКС або до будь-яких інших інгредієнтів, що містяться у МКС-продукті, вживаному у дослідженні; застосування будь-яких доповнюючих, альтернативних або гомеопатичних лікарських засобів, включаючи, але не обмежуючись цим, фітотерапію, традиційні або нетрадиційні рослинні лікарські засоби, незамінні жирні кислоти або акупунктуру, впродовж 7 діб перед ввідним періодом або необхідність у таких лікарських засобах під час лікування; маса тіла < 40 кг або індекс маси тіла > 38 кг/м²; ознаки інших шкірних патологій, включаючи, але не обмежуючись цим, Т-клітинну лімфому або алергічний контактний дерматит; ознаки або поточне лікування (включаючи лікування місцевими антибіотиками) активної шкірної інфекції на момент скринінгу (доба -15); визначені інфекції; анамнез нещодавніх (< 1 року) паразитарних інфекцій, особливо викликаних нематодами (наприклад, *Ascaris*, *Ancylostoma*), платигельмінтами (наприклад, *Schistosoma*), або анамнез лістеріозних інфекцій; активна форма туберкульозу, що вимагає лікування, впродовж 12 місяців перед візитом 1; ознаки гострого або хронічного гепатиту або підтверджений цироз печінки; підтверджений імунodefіцит, включаючи інфекцію ВІЛ; застосування МІК (місцевого інгібітору кальциневрину) під час скринінгу; відвідування солярію впродовж 4 тижнів перед скринінговим візитом; імунотерапія алергенами впродовж 3 місяців від скринінгу; отримання живої атенуйованої вакцини впродовж 4 тижнів перед початковим візитом (доба 1); запланована хірургічна операція під час дослідження; клінічно значуща аномалія при дослідженні ЕКГ або лабораторних дослідженнях (гематологія, біохімічний аналіз сироватки та аналіз сечі); підвищення АСТ, АЛТ або загального білірубіну $\geq 2,0$ x відносно верхньої межі норми (ВМН) під час скринінгу; підтверджене поточне злоякісне утворення або поточне дослідження щодо потенційного злоякісного утворення, включаючи базально- або плоскоклітинну карциному шкіри або карциному in situ; анамнез злоякісного утворення впродовж 5 років перед скринінгом, за винятком належним чином вилікованої карциноми in situ шийки матки, немеланомної карциноми шкіри; раку матки стадії I; і інші клінічно значущі захворювання, неконтрольовані незважаючи на лікування.

[00208] Ввідний період. Після скринінгового візиту придатні пацієнти проходили 2-тижневий ввідний період (доба від -14 до -1), під час якого ініціювали встановлену протоколом схему застосування місцевої терапії. На першу добу ввідного періоду (доба -14) пацієнти отримували МКС для застосування впродовж усього ввідного періоду. Пацієнтам було необхідно застосовувати наступну схему місцевої терапії щодоби: пом'якшувальний засіб до усіх

ксеротичних ділянок шкіри щонайменше один раз на добу; крем із вмістом МКС, що складається з МКС середньої ефективності (0,1% тріамцінолону ацетонід), двічі на добу, тільки у місцях активних шкірних уражень. У випадку уражень обличчя або попірих ділянок можна було використовувати МКС низької ефективності (крем 2,5% гідрокортизону) замість 0,1%

[00209] У кінці ввідного періоду проводили другу оцінку придатності для рандомізації щодо досліджуваного лікарського препарату (лебрікізумаб або плацебо), а пацієнти повинні були продовжувати демонструвати помірний або важкий АД, визначуваний за оцінкою EASI ≥ 14 і оцінкою IGA ≥ 3 .

[00210] Період лікування. У кінці ввідного періоду рандомізували пацієнтів, які: 1) демонстрували дотримання встановленої протоколом схеми прийому МКС і 2) які продовжували відповідати описаним вище критеріям придатності. Планувалося рандомізувати приблизно 200 пацієнтів (1:1:1:1) в одну з наступних груп лікування (дивіться Фіг. 1): (1) Група 1: лебрікізумаб, 250 мг, що вводиться підшкірно (П/Ш), одна доза (доба 1) з подальшими 2 дозами плацебо (на тиждень 4 і на тиждень 8), всього у кількості 3 доз + крем МКС; (2) Група 2: лебрікізумаб, 125 мг П/Ш, одна доза (доба 1) з подальшими 2 дозами плацебо (на тиждень 4 і на тиждень 8), всього у кількості 3 доз + крем МКС; (3) Група 3: лебрікізумаб, 125 мг П/Ш, раз на 4 тижні (P4T), всього у кількості 3 доз + крем МКС; і (4) Група 4: плацебо П/Ш, P4T, всього у кількості 3 доз + крем МКС. Три активні дози були включені, щоб отримати характеристики як взаємозв'язку дія – відповідь, так і вимог до частоти дозування.

[00211] Пацієнти, рандомізовані у дослідженні по цих чотирьох групах лікування, отримували досліджуваний лікарський препарат (лебрікізумаб або плацебо П/Ш) у комбінації з МКС. Упродовж 12-тижневого періоду лікування ці пацієнти продовжували застосовувати пом'якшувальний засіб щонайменше один раз на добу та крем 0,1% тріамцінолону ацетоніду, як описано для ввідного періоду (двічі на добу до усіх активних уражень шкіри на тілі). У випадку уражень обличчя або попірих ділянок можна було використовувати МКС низької ефективності (крем 2,5% гідрокортизону) замість 0,1% тріамцінолону ацетоніду з дозволу дослідника. Пацієнти робили записи про своє застосування місцевих кремів і відповідали на питання, що відносяться до PRO, використовуючи заповнюваний вручну електронний щоденник eDiary упродовж усього періоду лікування. Під час кожного візиту в ході дослідження пацієнти повинні були приносити свої контейнери з МКС у дослідницький центр для зважування.

[00212] Період подальшого спостереження у цілях безпеки. Усіх пацієнтів, які завершили лікування згідно з дослідженням під час плацебо-контрольованого періоду лікування (тижні 1-12), спостерігали у цілях безпеки впродовж додаткових 8 тижнів (тижні 13-20). Під час цього періоду подальшого спостереження у цілях безпеки пацієнти більше не повинні були застосовувати місцеву схему лікування, призначену під час ввідного періоду та періоду лікування. Замість цього крем 0,1% тріамцінолону ацетоніду і/або крем 2,5% гідрокортизону можна було застосовувати на розсуд пацієнта та дослідника. Під час кожного візиту в ході дослідження пацієнти повинні були приносити свої контейнери з МКС у дослідницький центр для зважування. Пацієнтів заохочували до продовження застосування пом'якшувальних засобів до ксеротичних ділянок шкіри щонайменше один раз на добу. Допускалося підвищення дози у терапії АД у будь-який час упродовж дослідження, якщо, на думку дослідника, це було клінічно показано.

[00213] У будь-який час упродовж цього дослідження не допускалося застосування місцевих інгібіторів кальциневрину (МКК). Пацієнтам, які застосовували МКК під час скринінгу, дозволялося брати участь у дослідженні, якщо вони погоджувалися припинити застосування МКК на час дослідження, і якщо, на думку дослідника, було безпечно припинити застосування МКК і використовувати замість цього приписаний протоколом крем МКС.

[00214] Обґрунтування вибору дози та схеми застосування лебрікізумабу. Доза лебрікізумабу для АД ґрунтувалася на наявних клінічних даних по програмі для астми та на аналогії у біології IL-13 і очікуваних ФК-характеристиках лебрікізумабу у двох популяціях пацієнтів. Пацієнти як з АД, так і з астмою мали підвищені рівні біомаркерів, пов'язаних з біологією IL-13, і опосередковану Th-2 гіперчутливість. Зокрема, IL-13 підвищений у легенях пацієнтів з астмою та відіграє патогенну роль у разі астми, тоді як нещодавно з'явилися відповідні дані про підвищену експресію IL-13 в ураженій АД шкірі.

[00215] Крім того, враховуючи, що основним механізмом виведення лебрікізумабу є неспецифічний ендоцитоз і катаболізм з мінімальним вкладом з боку опосередкованого мішенню виведення, очікується, що ФК-характеристики лебрікізумабу будуть аналогічними у пацієнтів з астмою і АД. Хоча в літературі є лише обмежена інформація щодо розподілу моноклональних антитіл по різних тканинах, доступні дані по тваринних моделях дозволяють

припустити аналогічні коефіцієнти розподілу у плазмі та тканинах для моноклональних антитіл у тканинах легенів і шкіри (Shah DK et al., mAbs 2013; 5(2):297-305). Відповідно, рівні доз лебрикізумабу, які призводять до поліпшення клінічних показників у разі астми, також можуть демонструвати біологічну активність у пацієнтів з АД.

[00216] Як описано вище, у цьому дослідженні фази II досліджували три різні схеми дозування: (1) доза 125 мг Р4Т (Група 3) була включена в якості потенційно ефективної дози. 125 мг Р4Т представляв схему з найбільшою дозою (тобто найбільшою загальною дією), яку досліджували у базових дослідженнях фази III застосування лебрикізумабу дорослими пацієнтами з астмою (LAVOLTA I і II), що проводилися на момент початку дослідження. Враховуючи очікувану аналогію в ролі IL-13 і фармакокінетиці між астмою і АД, припустили, що ця доза могла б бути ефективною для пацієнтів з АД; (2) одноразова 250 мг доза (Група 1) була запропонована в якості альтернативної потенційно ефективної дози. Очікувалося, що ця доза призводитиме до меншої загальної дії, ніж 125 мг Р4Т упродовж перших 12 тижнів. Встановивши визначення первинного вимірюваного параметра на 12 тижні, досліджували одноразову 250 мг дозу, щоб з'ясувати потенціал поквартального дозування; і (3) одноразова 125 мг доза (Група 2) була запропонована в якості частково ефективної дози. Враховуючи, що для цієї дози очікувалося, що загальна дія буде у 2-3 рази меншою, ніж у разі схем із застосуванням 125 мг Р4Т і одноразової дози 250 мг, дані по усіх трьох групах дозування можна використовувати, щоб отримати характеристики взаємозв'язку дія-відповідь для лебрикізумабу у пацієнтів з АД.

[00217] Проте, як описано вище, результати досліджень LAVOLTA I і II не були узгодженими. Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, доступна на [dx\(dot\)doi\(dot\)org/10.1016/S2213-2600\(16\)30265-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X), опублікована 5 вересня 2016 р. Обидва дослідження не змогли продемонструвати чіткої залежності доза-відповідь, хоча результати з фармакокінетики та фармакодинаміки узгоджувалися з результатами досліджень фази II, описаних вище, що вказує на аналогічну дію лікарського препарату та інгібування шляху IL-13. Hanania et al., 2016, вище. Відповідно, не було впевненості в тому, що лебрикізумаб забезпечуватиме клінічно значуще поліпшення показників у пацієнтів з atopічним дерматитом у разі застосування описаних у цьому документі схем дозування.

[00218] Первинний вимірюваний параметр у дослідженні фази II визначали на 12 тижні. Очікувалося, що середня сироваткова концентрація лебрикізумабу на 12 тижні складатиме більше 90% стаціонарного значення для пацієнтів, які одержували 125 мг Р4Т. Крім того, у випадку дози 125 мг Р4Т прогнозована залишкова концентрація на 12 тижні знаходитиметься у рамках діапазону, у якому лебрикізумаб демонстрував біологічну активність у клінічних дослідженнях астми фази II. У випадку одноразової дози 250 мг прогнозована середня дія впродовж 12 тижнів перевищує дію при застосуванні схеми 37,5 мг Р4Т, яка також демонструвала біологічну активність у клінічних дослідженнях астми фази II; Hanania et al., Thorax 2015; 70:748-756.

[00219] Обґрунтування для контрольної групи. Пацієнти у 4-ій групі лікування отримували плацебо П/Ш + крем МКС і, отже, слугували в якості активної порівняльної групи. Цю групу лікування використовували в якості контролю для П/Ш застосування лебрикізумабу для того, щоб точно оцінити ефективність і ефект безпеки лебрикізумабу в якості допоміжної терапії з МКС.

[00220] Активна порівняльна МКС-група була включена, оскільки застосування МКС є стандартом лікування у клінічній практиці та триває, коли починається терапія з підсиленням (наприклад, системними агентами) (керівництво Європейської академії дерматовенерології [EADV] 2009; Darsow et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 317-28). Крім того, припинення застосування МКС у пацієнтів з персистентним помірним або важким захворюванням може привести до істотного погіршення симптомів АД і тягара захворювання.

[00221] Критерії результатів ефективності. Первинним критерієм результатів ефективності був відсоток пацієнтів, що досягли EASI-50 (50% зниження оцінки EASI у порівнянні з початковим рівнем) на 12 тижні. Вторинні критерії результатів ефективності у цьому дослідженні були наступними: (i) відсоткова та абсолютна зміна відносно початкового рівня оцінки EASI на 12 тижні; (ii) відсоток пацієнтів, що досягли 75% зниження відносно початкового рівня оцінки EASI (EASI-75) на 12 тижні; (iii) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGA 0 або 1 на 12 тижні; (iv) відсоток пацієнтів зі зниженням на ≥ 2 пунктів відносно початкового рівня в IGA на 12 тижні; (v) абсолютна зміна відносно початкового рівня в IGA на 12 тижні; (vi) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGSA 0 або 1 на 12 тижні; (vii) відсоток пацієнтів зі зниженням на ≥ 2 пунктів відносно початкового рівня в IGSA на 12 тижні; (viii) абсолютна зміна відносно початкового рівня в IGSA на 12 тижні; (ix) відсоткова та абсолютна зміна відносно початкового рівня в SCORAD на

12 тижні; (x) відсоток пацієнтів зі зниженням на 50% або 75% відносно початкового рівня в SCORAD-50/75 на 12 тижні; (xi) відсоток пацієнтів, що досягли EASI-50 на 12 тижні та зберігають EASI-50 на 16 і 20 тижні; (xii) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGA 0 або 1 на 12 тижні та зберігають оцінку IGA 0 або 1 на 16 і 20 тижні; (xiii) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGSA 0 або 1 на 12 тижні та зберігають оцінку IGSA 0 або 1 на 16 і 20 тижні; (xiv) відсоток пацієнтів, що досягли SCORAD-50 на 12 тижні та зберігають SCORAD-50 на 16 і 20 тижні; (xv) відсоткова зміна відносно початкового рівня у загальному % ураженої площі поверхні тіла (ППТ) на 12 тижні; (xvi) абсолютна та відсоткова зміна відносно початкового рівня у свербіжі, визначувана за ВАШ свербіжу (оцінювана в якості частини SCORAD) на 12 тижні; (xvii) абсолютна та відсоткова зміна відносно початкового рівня у свербіжі, визначувана за 5-D шкалою сверблячки на 12 тижні; (xviii) загальне вживання (у грамах) МКС відносно початкового рівня до 12 тижня; (xix) загальне вживання (у грамах) МКС від 12 тижня до закінчення дослідження або раннього припинення дослідження; (xx) число випадків загострення захворювання відносно початкового рівня до 12 тижня; (xxi) зміна у симптомах АД відносно початкового рівня до 12 тижня, оцінювана за ADSD; (xxii) зміна у пов'язаних із здоров'ям пунктах опитування по ЯЖ відносно початкового рівня до 12 тижня, оцінювана за ADIQ; і (xxiii) зміна у пов'язаних із здоров'ям пунктах опитування по ЯЖ відносно початкового рівня до 12 тижня, оцінювана за DLQI.

[00222] Критерії результатів безпеки. Критерії результатів безпеки у цьому дослідженні були наступними: (i) частота та тяжкість небажаних явищ, що виникли у ході лікування; (ii) кількість людських антитіл проти терапевтичного засобу (АПТЗ) на початковому рівні та під час дослідження; (iii) частота та тяжкість інфекцій шкіри та інших систем органів під час дослідження; клінічне визначення інфекції шкіри було наступним: діагноз інфекції шкіри ставили на підставі клінічної оцінки дослідника, включаючи, але не обмежуючись цим, наявність кірок кольору меду, серозні виділення, пустули або біль у місці висипу, які можуть бути пов'язані з системними характеристиками, включаючи підвищення температури або загострення захворювання АД (за визначенням вище); і (iv) кількість випадків повернення захворювання після припинення прийому досліджуваного лікарського препарату, оцінюване дослідником; клінічне визначення повернення захворювання було наступним: істотне погіршення тяжкості захворювання після припинення терапії до рівня тяжкості, більшого, ніж перед початком терапії (Hijnen et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9).

[00223] Опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ). Ми розробили для АД спеціальний пов'язаний із здоров'ям інструмент оцінки якості життя для пацієнтів віком від 12 років і старше, дотримуючись керівництва з оцінки результатів пацієнтами (PRO) Управління США по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (доступному на www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf). Зокрема, було зроблено огляд літератури для оцінки інформації по АД PRO. З дорослими віком 18-75 років (n = 15) і підлітками віком 12-17 років (n = 15) з помірним або важким АД були проведені співбесіди для визначення концепції (БК) для визначення ознак і симптомів АД, які є важливими для пацієнтів. Для якісного аналізу записів співбесід використовували теоретично обґрунтований підхід. Провели нараду зі складання пунктів (НСП) для перегляду даних і розробки попередніх питань ADIQ на підставі отриманих у БК-співбесідах даних від пацієнтів.

[00224] Чорновий варіант ADIQ, який тестували у когнітивних співбесідах з 34 дорослими пацієнтами та пацієнтами-підлітками, які підтвердили ясність і релевантність концепції, включеної в ADIQ, наведено нижче у таблиці 2. Психометричну валідацію не включено.

Таблиця 2

Опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ).

Будь ласка, виберіть відповідь, яка краще всього описує ваше самопочуття впродовж останніх 7 днів у зв'язку з atopічним дерматитом.	
Запитання	Варіанти відповіді
1. Наскільки пригнічені Ви були впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не пригнічений 1 = Трохи пригнічений 2 = Деяко пригнічений 3 = Доволі сильно пригнічений 4 = Сильно пригнічений

Запитання	Варіанти відповіді
2. Наскільки занепокоєні Ви були впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не занепокоєний 1 = Трохи занепокоєний 2 = Дещо занепокоєний 3 = Доволі сильно занепокоєний 4 = Сильно занепокоєний
3. Наскільки роздратовані Ви були впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не роздратований 1 = Трохи роздратований 2 = Дещо роздратований 3 = Доволі сильно роздратований 4 = Сильно роздратований
4. Наскільки розчаровані Ви були впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не розчарований 1 = Трохи розчарований 2 = Дещо розчарований 3 = Доволі сильно розчарований 4 = Сильно розчарований
5. Наскільки Ви були збентежені впродовж останніх 7 днів в оточенні інших людей унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не збентежений 1 = Трохи збентежений 2 = Дещо збентежений 3 = Доволі сильно збентежений 4 = Сильно збентежений
6. Наскільки Ви соромилися впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не соромився 1 = Трохи соромився 2 = Дещо соромився 3 = Доволі сильно соромився 4 = Сильно соромився
7. Як сильно впродовж останніх 7 днів atopічний дерматит впливав на Вашу самооцінку?	0 = Взагалі не впливав 1 = Трохи 2 = Дещо 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
8. Як часто впродовж останніх 7 днів atopічний дерматит заважав Вашому сексуальному життю?	0 = Взагалі не впливав 1 = Трохи 2 = Дещо 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
9. Наскільки втомлені Ви були впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не втомлений 1 = Трохи втомлений 2 = Дещо втомлений 3 = Доволі сильно втомлений 4 = Сильно втомлений
10. Наскільки важко Вам було заснути впродовж останніх 7 днів унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Взагалі не важко 1 = Трохи 2 = Дещо 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
11. Наскільки сильно впродовж останніх 7 днів atopічний дерматит впливав на вашу здатність працювати на роботі або в школі?	0 = Взагалі не впливав 1 = Трохи 2 = Дещо 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
12. Як часто впродовж останніх 7 днів Ви пропускали роботу або школу унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Ніколи 1 = Рідко 2 = Деякий час 3 = Більшість часу 4 = Увесь час
13. Як часто впродовж останніх 7 днів Ви залишалися удома унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Ніколи 1 = Рідко 2 = Деякий час

Запитання	Варіанти відповіді
	3 = Більшість часу 4 = Увесь час
14. Як часто впродовж останніх 7 днів Ви уникали людних місць унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Ніколи 1 = Рідко 2 = Деякий час 3 = Більшість часу 4 = Увесь час
15. Наскільки впродовж останніх 7 днів atopічний дерматит заважав Вашим взаємовідносинам з друзями?	0 = Взагалі не впливав 1 = Трохи 2 = Деякий час 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
16. Наскільки впродовж останніх 7 днів atopічний дерматит заважав Вашій соціальній активності?	0 = Взагалі не впливав 1 = Трохи 2 = Деякий час 3 = Доволі сильно 4 = Сильно
17. Як часто впродовж останніх 7 днів Ви не могли носити одяг, який ви хотіли, унаслідок atopічного дерматиту?	0 = Ніколи 1 = Рідко 2 = Деякий час 3 = Більшість часу 4 = Увесь час

Результати

[00225] У цьому дослідженні проводили лікування 209 пацієнтів. На 12 тижні більша частина пацієнтів, яких лікували лебрикізумабом (125 мг кожні чотири тижні) плюс МКС, досягали EASI-50 (Фіг. 2A і Фіг. 3A), EASI-75 (Фіг. 3B), EASI-90 (Фіг. 3C) і SCORAD-50 (Фіг. 2B) у порівнянні з плацебо. Крім того, на 12 тижні відсоток пацієнтів, які досягли EASI-50, первинного критерію ефективності, був великим для усіх груп лікування лебрикізумабом у порівнянні з плацебо (62,3%), але статистична значущість була досягнута лише у групі з багатократними дозами (82,4% [$p = 0,026$] для групи 125 мг Р4Т), як показано на Фіг. 11A. У цілому, доля пацієнтів, що досягли відповіді EASI-75, вторинного критерію ефективності, була більшою для усіх груп лікування різними дозами лебрикізумабу, але була значущо більшою лише у групі 125 мг Р4Т (54,9% [$p = 0,036$]) у порівнянні з плацебо (34,0%) на 12 тижні, як показано на Фіг. 11B. Відсоток пацієнтів, які досягли IGA 0/1 на 12 тижні, був великим для усіх груп лікування лебрикізумабом у порівнянні з плацебо, але не досягав статистичної значущості. Проте, як і у разі інших критеріїв, ці дані дозволяють припустити наявність взаємозв'язку доза-відповідь для IGA (Фіг. 11C), а група 125 мг Р4Т демонструвала подальше поліпшення в останні тижні періоду лікування (Фіг. 2C). Щодо SCORAD-50 більше пацієнтів у групі з дозою лебрикізумабу 125 мг Р4Т (51,0% [$p = 0,018$]) і групах з ОД 250 мг (47,2% [$p = 0,030$]) досягали цього вимірюваного параметра на 12 тижні у порівнянні з плацебо (26,4%; Фіг. 11D). Усі групи лікування лебрикізумабом демонстрували поліпшення щодо ураженої ППТ (таблиця 3). Найбільше зниження ураженої ППТ на 12 тижні спостерігалось у групі лікування лебрикізумабом 125 мг Р4Т (57,7% зниження), хоча у групі плацебо також спостерігалось істотне поліпшення (47,4%). Плацебо-скоректована ефективність для ППТ не була статистично значущою ($p = 0,38$).

[00226] Лікування лебрикізумабом призводило до поліпшення за ВАШ свербіж (таблиця 3 і таблиця 7). Поліпшення по ВАШ свербіж впродовж 2-тижневого ввідного періоду із застосуванням МКС було кількісно більшим, ніж поліпшення критеріїв тяжкості захворювання. Спостерігалася висока міра дотримання лікування із застосуванням МКС в усіх групах лікування, при цьому застосування МКС у середньому складало 86,8% (125 мг ОД), 86,7% (250 мг ОД), 91,9% (125 мг Р4Т) і 88,2% (плацебо) днів, починаючи з початкового рівня і до 12 тижня.

[00227] Також спостерігали більше поліпшення за ВАШ безсоння, а також тенденцію до поліпшення в IGA 0/1, ВАШ свербіж та результатах АД-специфічного пов'язаного із здоров'ям опитування по якості життя (QoL - ЯЖ), зокрема, опитування по впливу atopічного дерматиту (ADIQ), у пацієнтів, яких лікували 125 мг лебрикізумабу раз на 4 тижні плюс МКС, у порівнянні з плацебо на 12 тижні (таблиця 3, таблиця 7, Фіг. 12A, Фіг. 12B і Фіг. 12C). Також спостерігалось дозозалежне поліпшення в оцінці DLQI, при цьому чисельно більше зниження відносно початкового рівня було в усіх групах лікування лебрикізумабом у порівнянні з групами плацебо (таблиця 3, таблиця 7 і Фіг. 12D).

[00228] Також оцінювали фармакокінетичні параметри наступним чином. Зразки сироватки для аналізу фармакокінетики лебрикізумабу отримували на 1 добу (до прийому дози) і на тижні 1, 4 (до прийому дози), 6, 8 (до прийому дози), 12, 16 і 20 для усіх схем дозування. Сироваткові концентрації лебрикізумабу узагальнювали за типом лікування та візитом, використовуючи описову статистику для пацієнтів, які дотримувалися однієї зі схем лікування лебрикізумабом. Представлені ФК-параметри включають Смакс на 1 тижні, Смін на 4, 8 і 12 тижнях і елімінаційний час напівжиття. Середні ФК-параметри та відповідні стандартні відхилення для кожної схеми дозування лебрикізумабом наведено у таблиці 8. Результати показують, що фармакокінетика лебрикізумабу у пацієнтів з АД узгоджувалася з результатами з фармакокінетики лебрикізумабу у дорослих з астмою, представленими у раніше опублікованих літературних джерелах (дивіться, наприклад, Hanania et al, Thorax 70(8): 748-756 (2015)), де представлені лінійні та пропорційні до дози характеристики з часом напівжиття 19-22 діб.

[00229] Рівень небажаних явищ у цілому був аналогічним серед груп лікування (66,7% для усіх груп лікування лебрикізумабом і 66,0% для плацебо), і в основному вони були слабкими або помірними по тяжкості (таблиця 9). Зокрема, у трьох (2%) пацієнтів у групі лікування лебрикізумабом (усі дози разом) і у одного (2%) пацієнта у групі плацебо спостерігали НЯ (шкірну інфекцію у групі 125 мг П/Ш, тривожність і міопатію у групі 125 мг Р4Т, і атопічний дерматит у групі плацебо), які призвели до виключення з дослідження. В одного (1%) пацієнта у групі лікування лебрикізумабом спостерігали НЯ (шлунково-кишкова вірусна інфекція), яке призвело до переривання застосування дози. Випадки смерті, що представляють інтерес, випадки анафілаксії, злоякісних утворень або визначених протоколом паразитарних або спрямованих внутрішньоклітинних інфекцій були відсутні. Реакції у місці ін'єкції виникали не часто (1,3% для усіх груп лікування лебрикізумабом і 1,9% для плацебо); усі явища були несерйозними, тривали у середньому 1-3 діб і не призводили до призупинення лікування.

[00230] Інфекції герпесу виникали не часто і тільки серед пацієнтів, яких лікували лебрикізумабом (n = 6 [3,8%]; простий герпес у n = 4 [2,6%] і оперізувальний герпес у n = 2 [1,3%]); усі явища були несерйозними та не призводили до призупинення лікування. Крім того, не було випадків герпетичної екземи. У групах, які лікували лебрикізумабом (усі дози разом), було 14 (9%) пацієнтів з інфекціями шкіри та дев'ять (17%) пацієнтів у групі плацебо. Пов'язані з еозинофілами НЯ також спостерігалися не часто та виникли тільки у п'яти пацієнтів, яких лікували лебрикізумабом (3,2%; 3 випадки «еозинофілії» і 2 випадки «підвищення числа «еозинофілів»); усі явища були несерйозними, слабкими або помірними за інтенсивністю та не призводили до переривання лікування. Максимальне число еозинофілів у цих п'яти пацієнтів знаходилося у діапазоні від 0,91 до 3,2 x 10⁹/л і з них три відповідали еозинофілії 2 ступеня (1501-5000 клітин/мм³). У цих п'яти пацієнтів не спостерігалось пов'язаних із вказаними явищами клінічних симптомів. Крім того, спостережуване підвищення узгоджувалося з тим, що спостерігали у попередніх дослідженнях лебрикізумабу (Hanania et al, Thorax 2015:70(8):748-756; Hanania et al, Lancet Respir Med 2016; 4(10): 781-796). Ми провели оцінку кон'юнктивіту, враховуючи спостережувану раніше невідповідність у біологічних дослідженнях у цій групі захворювань (Thaci et al., Lancet 2016: 387 (10013): 40-52). Всього 15 (9,6%) пацієнтів в об'єднаній групі лікування лебрикізумабом і чотири пацієнти (7,5%) у групі плацебо мали НЯ кон'юнктивіту; усі явища були несерйозними та не призводили до призупинення лікування,

Таблиця 3

Ключові результати з ефективності на 12 тижні.

Вимірюваний параметр	Лебри 250 мг, одна доза + МКС ДД (n = 53)	Лебри 125 мг, одна доза + МКС ДД (n = 52)	Лебри 125 мг, Р4Т + МКС ДД (n = 51)	Плацебо + МКС ДД (n = 53)
% пацієнтів, що досягли EASI-50				
N (%)	37 (69,8)	36 (69,2)	42 (82,4)	33 (62,3)
Плацебо-скоректовані зміни	7,6	7,0	20,1	
p-значення	0,44	0,48	0,026	

Вимірюваний параметр	Лебри 250 мг, одна доза + МКС ДД (n = 53)	Лебри 125 мг, одна доза + МКС ДД (n = 52)	Лебри 125 мг, Р4Т + МКС ДД (n = 51)	Плацебо + МКС ДД (n = 53)
% пацієнтів, що досягли EASI-75				
N (%)	26 (49,1)	20 (38,5)	28 (54,9)	18 (34,0)
Плацебо-скоректовані зміни	15,1	4,5	20,9	
p-значення	0,12	0,66	0,036	
% пацієнтів, що досягли SCORAD-50				
N (%)	25 (47,2)	18 (34,6)	26 (51,0)	14 (26,4)
Плацебо-скоректовані зміни	20,8	8,2	24,6	
p-значення	0,030	0,38	0,012	
% зміни оцінки SCORAD відносно початкового рівня				
N	53	52	51	53
Скоректоване середнє (СП)	-42,6 (4,07)	-38,7 (4,14)	-53,5 (4,22)	-35,4 (4,16)
Δ (95% ДІ)	-7,2 (-18,7, 4,3)	-3,3 (-14,9, 8,3)	-18,0 (-29,7, -6,4)	
p-значення	0,22	0,57	0,0026	
% пацієнтів, що досягли SCORAD-75				
N (%)	6 (11,3)	7 (13,5)	11 (21,6)	7 (13,2)
% пацієнтів, що досягли IGA 0/1				
N (%)	15 (28,3)	11 (21,2)	17 (33,3)	10 (18,9)
Плацебо-скоректована зміна	9,4	2,3	14,5	
p-значення	0,26	0,77	0,098	
Загальний % ураженої ППТ, % зміни відносно початкового рівня				
N	53	52	51	53
Скоректоване середнє (СП)	-38,6 (8,07)	-45,2 (8,21)	-57,7 (8,35)	-47,4 (8,24)
Δ (95% ДІ)	8,8 (-13,9, 31,6)	2,2 (-20,7, 25,1)	-10,3 (-33,4, 12,9)	
p-значення	0,45	0,85	0,38	
% зміни відносно початкового рівня у ВАШ свербіж (за SCORAD)				
Середнє	-32,82	-34,92	-40,71	-27,54
Плацебо-скоректована зміна	-5,28	-7,38	-13,7	
p-значення	0,54	0,40	0,13	
% зміни відносно початкового рівня у ВАШ безсоння (за SCORAD)				
Середнє (СВ)	-47,2	-53,1	-53,6	-22,6
Плацебо-скоректована зміна	-24,6	-30,6	-31,0	
p-значення	0,08	0,03	0,02	
% зміни відносно початкового рівня у спеціальному опитуванні ЯЖ-ADIQ для АД				
Середнє	-30,8	-33,9	-54,3	-29,0
Плацебо-скоректована зміна	-1,8	-4,9	-25,3	
p-значення	0,89	0,71	0,052	
DLQI, % зміни оцінки відносно початкового рівня				
N	53	52	51	53
Скоректоване середнє (СП)	-40,67 (6,69)	-34,33 (6,93)	-43,12 (7,02)	-33,57 (6,93)
Δ (95% ДІ)	-7,09 (-26,04, 11,85)	-0,76 (-20,04, 9,55)	-9,55 (-28,91, 9,82)	

Вимірюваний параметр	Лебри 250 мг, одна доза + МКС ДД (n = 53)	Лебри 125 мг, одна доза + МКС ДД (n = 52)	Лебри 125 мг, Р4Т + МКС ДД (n = 51)	Плацебо + МКС ДД (n = 53)
р-значення	0,46	0,94	0,33	

ADIQ = опитування по впливу atopічного дерматиту; ППТ = площа поверхні тіла; ДІ = довірчий інтервал; DLQI = дерматологічний індекс якості життя; EASI = індекс поширеності та тяжкості екземи; IGA = загальна оцінка дослідником; SCORAD = оцінка тяжкості atopічного дерматиту; СП = стандартна похибка; ВАШ = візуальна аналогова шкала

Таблиця 7

Відсоткова зміна у EASI, SCORAD, IGA, ВАШ свербіж та відсотку ураженої ППТ від скринінгу до початкового рівня (ввідний період)

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД (n = 52)	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД (n = 53)	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т (n = 51)	Плацебо (n = 53)	Усі пацієнти (n = 209)
Середній % зміни у EASI (ОД)	-14,3 (27,6)	-10,2 (29,2)	-9,1 (22,7)	-6,4 (32,2)	-10,0 (28,1)
Середня абсолютна зміна у IGA (ОД)	-0,21 (0,50)	-0,17 (0,51)	-0,14 (0,40)	-0,09 (0,45)	-0,15 (0,47)
Середній % зміни у SCORAD (ОД)	-12,2 (20,0)	-9,9 (14,7)	-7,7 (15,0)	-5,0 (20,3)	-8,7 (17,8)
Середній % зміни в % ураженій ППТ (ОД)	-17,1 (26,7)	-4,3 (26,9)	-9,3 (27,0)	-6,2 (23,2)	-9,2 (26,3)
Середній % зміни у ВАШ свербіж (ОД)	-23,8 (29,6)	-15,5 (28,6)	-15,2 (39,4)	-12,8 (29,8)	-16,8 (32,1)
Середній % зміни у ВАШ безсоння (ОД)	-29,0 (43,6)	-8,1 (81,8)	-12,9 (40,1)	-5,4 (57,2)	-13,9 (58,2)

ППТ = площа поверхні тіла; EASI = індекс поширеності та тяжкості екземи; IGA = загальна оцінка дослідником; Р4Т = раз на 4 тижні; ОД = одна доза; SCORAD = оцінка тяжкості atopічного дерматиту; ОД = одна доза; СП = стандартна похибка; ВАШ = візуальна аналогова шкала.

Таблиця 8

Середні фармакокінетическіє параметри лебрикізумабу після одноразового або багаторазового підшкірного введення.

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т
Середня Смакс, т1 мкг/мл (ОД)	17,0 (5,22)	35,6 (10,8)	16,1 (5,19)
Середня Смін, т4 мкг/мл (ОД)	10,2 (3,00)	21,4 (6,87)	9,15 (2,99)
Середня Смін, т8 мкг/мл (ОД)	4,59 (2,12)	9,53 (3,53)	13,6 (5,34)

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т
Середня С _{мін, т12} мкг/мл (ОД)	2,28 (1,72)	3,77 (2,01)	14,4 (5,69)
t _{1/2} , доба	18,5 (5,06)	22,2 (6,18)	20,9 (4,17)

С_{макс, т1} = максимальна концентрація лебрикізумабу на 1 тижні, С_{мін, т4} = спостережувана мінімальна концентрація на 4 тижні, С_{мін, т8} = спостережувана мінімальна концентрація на 8 тижні, С_{мін, т12} = спостережувана мінімальна концентрація на 12 тижні, t_{1/2} = елімінаційний час напівжиття.

Таблиця 9

Огляд ключової інформації з безпеки, тижні 0-20.

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД (n = 54)	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД (n = 52)	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т (n = 50)	Усі варіанти лебрикізумабу (n = 156)	Плацебо (n = 53)
Пацієнти щонайменше з одним НЯ, n (%)	38 (70)	39 (75)	27 (54)	104 (67)	35 (66)
НЯ, що призводять до припинення прийому досліджуваного лікарського препарату	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)	1 (2)
НЯ, що призводять до модифікації/переривання دوزи	0	1 (2)	0	1 (1)	0
Пацієнти щонайменше з одним серйозним НЯ, n (%)	3 (6)	0	2 (4)	5 (3)	2 (4)
СНЯ, що призводять до припинення прийому досліджуваного лікарського препарату Міопатія	0	0	1 (2)	1 (1)	0
Небажані явища, що представляють інтерес, n (%)					
Встановлена анафілаксія за критеріями Семпсона*	0	0	0	0	0
Інфекції	24 (44)	20 (39)	12 (24)	56 (36)	24 (45)
Пацієнти зі шкірними інфекціями	6 (11)	5 (10)	3 (6)	14 (9)	9 (17)
Реакції у місці ін'єкції	0	0	2 (4)	2 (1)	1 (2)
Злоякісні утворення	0	0	0	0	0
Інфекції герпесу, n (%)					
Загальна кількість пацієнтів з щонайменше однією інфекцією	2 (3,9)	3 (5,7)	2 (3,9)	6 (3,8)	0
Загальна кількість інфекцій, пов'язаних з досліджуваним лікарським препаратом†	0	0	0	0	0
Простий герпес	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (2,0)	4 (2,6)	0
Оперізуючий герпес	1 (2,0)	1 (1,9)	1 (2,0)	2 (1,3)	0

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД (n = 54)	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД (n = 52)	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т (n = 50)	Усі варіанти лебрикізумабу (n = 156)	Плацебо (n = 53)
Інфекції, подразнення та запалення, пов'язані з кон'юнктивітом, n (%)					
Загальна кількість пацієнтів з щонайменше одним НЯ	4 (7,4)	3 (5,8)	2 (4,0)	9 (5,8)	0
Загальна кількість явищ	4 (7,4)	3	3	10	0
Алергічний кон'юнктивіт	4 (7,4)	(3,8)	2 (4,0)	8 (5,1)	0
Кон'юнктивальна гіперемія	0	1 (1,9)	0	1 (0,6)	0

НЯ = небажане явище; Р4Т = раз на чотири тижні; СНЯ = серйозне небажане явище; ОД = одна доза. * Засліплені дані переглядали для того, щоб встановити випадки анафілаксії за критеріями Семпсона. † Інфекції, пов'язані з досліджуванним препаратом оцінювалися дослідником.

[00231] Також ми спостерігали виражену залежність доза-відповідь для даних, представлених на Фіг. 2А. Одна доза 250 мг була чисельно кращою у ранні моменти часу у порівнянні з однією дозою 125 мг. Крім того, дані, представлені на Фіг. 2А, дозволяють припустити, що доза 125 мг, що вводиться раз на чотири тижні, не досягає плато ефективності на 12 тижні. Ці дані дозволяють припустити потенційну перевагу вищої дози (наприклад, 250 мг Р4Т) або ударної дози.

[00232] Крім того, на 20 тижні у модифікованій популяції з призначенням лікуванням велика частина пацієнтів, яких лікували 125 мг лебрикізумабу раз на 4 тижні плюс МКС, досягли EASI-50 (Фіг. 3А), EASI-75 (Фіг. 3В) і EASI-90 (Фіг. 3С) у порівнянні з плацебо. Також дивіться таблицю 9. Також у пацієнтів, яких лікували лебрикізумабом, спостерігали більше відсоткове зниження відносно початкового рівня в EASI впродовж 12 тижнів у порівнянні з плацебо (Фіг. 4). Слід зазначити, що пацієнти, які отримували 125 мг лебрикізумабу раз на чотири тижні впродовж 12 тижнів, демонстрували 70,5% зміну (зниження) в EASI у порівнянні з 53,1% зміною (зниженням) у групі плацебо. Ця 17,4% різниця між лікуванням лебрикізумабом і плацебо була статистично значущою, P = 0,025.

Таблиця 9

Узагальнені ключові результати з ефективності на 20 тижні

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т	Плацебо
Пацієнти, що зберігають відповідь EASI-50 на 12 і 20 тижнях				
N (%)	29 (80,6)	29 (78,4)	38 (90,5)	24 (72,7)
Плацебо-скоректована різниця (СП)	7,83	5,65	17,75	
p-значення	0,39	0,58	0,047	
Пацієнти, що зберігають відповідь EASI-75 на 12 і 20 тижнях				
N (%)	9 (45,0)	16 (61,5)	21 (75,0)	12 (66,7)
Плацебо-скоректована різниця (СП)	-21,70	-5,13	8,33	
p-значення	0,202	0,81	0,54	
Пацієнти, що зберігають відповідь IGA 0/1 на 12 і 20 тижнях				
N (%)	6 (54,5)	9 (60,0)	12 (70,6)	6 (60)
Плацебо-скоректована різниця (СП)	-5,45	0	10,59	
p-значення	0,97	0,94	0,58	

	Лебрикізумаб, 125 мг, ОД	Лебрикізумаб, 250 мг, ОД	Лебрикізумаб, 125 мг, Р4Т	Плацебо
Пацієнти, що зберігають відповідь SCORAD-50 на 12 і 20 тижнях				
N (%)	11 (61,1)	16 (64,0)	13 (50,0)	11 (78,6)
Плацебо-скоректована різниця (СП)	-17,50	-14,60	-28,60	
p-значення	0,34	0,49	0,13	
Зміна відносно початкового рівня в EASI				
Середній % зміни (СП)	62,1 (5,4)	-55,9 (5,3)	-71,1 (5,5)	-54,1 (5,5)
Плацебо-скоректована різниця (СП)	-8,08 (7,72)	-1,88 (7,62)	-17,08 (7,78)	
p-значення	0,30	0,81	0,030	
Зміна відносно початкового рівня в % ураженій ППТ				
Середній % зміни (СП)	53,7 (6,1)	-46,4 (6,0)	63,8 (6,2)	52 (6,2)
Плацебо-скоректована різниця (СП)		5,56 (8,6)		
p-значення	0,85	0,52	0,18	
Зміна відносно початкового рівня у ВАШ свербіж				
Середній % зміни (СП)	-27,59	-30,25	-35,23	-21,46
Плацебо-скоректована різниця (СП)	-6,13	-8,79	-13,76	
p-значення	0,57	0,41	0,21	

ППТ = площа поверхні тіла; EASI = індекс поширеності та тяжкості екземи; IGA = загальна оцінка дослідником; SCORAD = оцінка тяжкості atopічного дерматиту; ОД = одна доза; СП = стандартна похибка; ВАШ = візуальна аналогова шкала

[00233] Також ми оцінювали симптоми пацієнтів і пов'язану із здоров'ям якість їх життя за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) свербіж SCORAD, ВАШ безсоння і ADIQ. Поліпшення відносно початкового рівня було продемонстроване у ВАШ свербіж, ВАШ безсоння та ADIQ (дані наведено у таблиці 3). Зміни з часу скринінгу також вивчали за допомогою апостеріорного аналізу. Пацієнти, яких лікували 125 мг лебрикізумабу, що вводився раз на чотири тижні, демонстрували зниження ВАШ свербіж 55,2% ($p = 0,03$ у порівнянні з плацебо) з часу скринінгу на 12 тижні, тоді як плацебо призводило до зниження 39,3% з часу скринінгу. Також спостерігали поліпшення у ВАШ безсоння з часу скринінгу на 12 тижні зі зниженням 61,5% ($p = 0,04$ у порівнянні з плацебо) у разі лікування лебрикізумабом і зниження 39,3% у разі застосування плацебо. Спостерігали зниження 64,7% ($p = 0,02$ у порівнянні з плацебо) в ADIQ з часу скринінгу у разі лікування лебрикізумабом і зниження 41,8% у разі застосування плацебо. Різниця у цих вимірюваних параметрах порівняно з плацебо для груп, у яких лебрикізумаб застосовували тільки у вигляді однієї дози (125 мг і 250 мг), у більшості випадків була статистично значущою.

[00234] У цілому, ці результати демонструють, що націлювання на IL-13 у разі помірного або важкого АД забезпечує клінічно значуще плацебо-скоректоване поліпшення у випадку багатьох показників тяжкості, у загальному випадку дозозалежним чином. Щомісячне дозування істотно збільшило частину пацієнтів, які досягли EASI-50, EASI-75 і SCORAD-50, з тенденцією до збільшення кількості пацієнтів, які досягли IGA 0/1, і поліпшення у ВАШ свербіж. Ці поліпшення було видно на фоні інтенсивного застосування МКС, з яким пов'язані істотні відповіді у групі плацебо. Рівень небажаних явищ у загальному випадку був аналогічним серед груп лікування, і у більшості випадків вони були слабкими або помірними по тяжкості.

[00235] Крім того, результати показують, що лебрикізумаб забезпечує користь лікування на фоні повноцінного застосування МКС у пацієнтів з помірним або важким АД, які не демонстрували адекватну відповідь на стандартне лікування МКС і мали початкові

характеристики, які відносили цю популяцію пацієнтів до кінця спектру, що відповідає більшому ступеню тяжкості. Дослідження досягло свого первинного вимірюваного параметра – відсотка пацієнтів з EASI-50 на 12 тижні – із статистично значущим числом пацієнтів у групі лікування 125 мг лебрикізумабу Р4Т, що досягли цього рівня зниження у початковій оцінці EASI. Крім того, криві відповіді, які мають нахил вгору, впродовж останніх тижнів періоду лікування, дозволяють припустити, що плато відповіді могло не бути досягнуте до 12 тижня для групи лікування 125 мг лебрикізумабу Р4Т, а більша тривалість лікування може призводити до поліпшення ефективності. Також спостерігалася залежність доза-відповідь, причому доза лебрикізумабу 125 мг Р4Т демонструвала чисельно більші рівні відповіді для більшості вимірюваних параметрів, зокрема, EASI, а доза лебрикізумабу 125 мг ОД демонструвала найменші клінічні результати на 12 тижні.

[00236] Слід зазначити, що група з ОД лебрикізумабу 250 мг демонструвала чисельно більші відповіді у більш ранні моменти часу для деяких показників, що дозволяє припустити потенційну користь застосування вищих доз або ударної дози. Для усіх основних вимірюваних параметрів ефективності спостерігалось безперервне поліпшення впродовж курсу 12-тижневого періоду лікування. Різниця у багатьох вторинних вимірюваних параметрах ефективності на 12 тижні була статистично значущою при нескоректованому 5% рівні значущості для пацієнтів у групі лікування 125 мг лебрикізумабу Р4Т у порівнянні з пацієнтами у групі плацебо. Вони включали відсоток пацієнтів з EASI-75, відсоток пацієнтів зі SCORAD-50, відсоткову зміну відносно початкового рівня в оцінці EASI і відсоткову зміну відносно початкового рівня у SCORAD. Поліпшення в IGA і ВАШ свербіж було чисельно більшим, ніж у разі застосування плацебо. Свербіж вважається основним фактором зниження ЯЖ пацієнтів з помірним або важким АД, а спостережуване чисельно більше поліпшення ЯЖ (за визначенням DLQI і ADIQ) і сну у разі дозування 125 мг лебрикізумабу Р4Т, ймовірно, пов'язане з поліпшенням щодо свербіж. У загальному випадку ефект лебрикізумабу також зберігався під час 8-тижневого періоду подальшого спостереження для деяких показників, включаючи відповіді EASI, IGA (0/1) і SCORAD, до 20 тижня.

[00237] Враховуючи залежність доза-відповідь, спостережувану для багатьох вимірюваних параметрів, і тенденцію до поліпшення ефективності у разі збільшення дози та тривалості лікування, резонно припустити, що додаткове збільшення дози (у вигляді ударної дози або вищої дози, наприклад, 250 мг Р4Т) і/або тривалості лікування може привести до поліпшення ефективності. Крім того, ми спостерігали різницю у залежності доза-відповідь між FEV1 у пацієнтів з астмою (Hanania et al, Thorax 2015; 70(8):748-756) і вимірюваними параметрами EASI/IGA у пацієнтів з АД, що дозволяє припустити, що у разі АД дійсно можуть вимагатися вищі дози лебрикізумабу для досягнення плато відповіді. Це узгоджувалося б з вищим навантаженням IL-13 у пацієнтів з atopічним дерматитом у порівнянні з пацієнтами з астмою.

[00238] За протоколом цього дослідження від пацієнтів було потрібне дотримання застосування МКС двічі на добу під час 2-тижневого ввідного періоду для того, щоб вони були придатними для рандомізації. Крім того, пацієнти були придатними для рандомізації тільки у тому випадку, якщо вони демонстрували достатню тяжкість АД після цього ввідного періоду. Хоча пацієнти, включені у це дослідження, не демонстрували адекватний контроль за допомогою МКС, включення цього періоду із застосуванням МКС призводило до істотного поліпшення захворювання. Це поліпшення було продемонстроване зниженням початкових оцінок тяжкості АД, особливо показників, пов'язаних зі сверблячкою, ймовірно, призводячи до того, що демонстрація додаткового поліпшення вище початкового рівня є складнішою.

[00239] Під час періоду лікування протокол вимагав продовження застосування МКС двічі на добу, а пацієнти були забезпечені щоденними нагадуваннями в електронних щоденниках; пацієнти у цьому дослідженні застосовували МКС з високим рівнем дотримання режиму, який складав 88%, в усіх групах лікування. Хоча щодобове застосування МКС, зазвичай, рекомендується для гострих уражень, а не у вигляді тривалого та нескінченного застосування, мета цього дослідження фази 2 для підтвердження концепції полягала у з'ясуванні потенційної ефективності лебрикізумабу на додаток до інтенсивного застосування МКС (Eichenfield et al, J Am Acad Dermatol. 2014; 71(1): 116-132), а не в оцінці помірного застосування МКС. Розглядалось менш часте застосування МКС, оскільки ця схема МКС може не відображати довгострокове лікування або клінічну практику. Проте ця схема узгоджується із затвердженим застосуванням МКС, і існували регуляторні питання щодо застосування не за затвердженими показаннями з меншою частотою, ніж передбачена для затвердженого застосування продукту. У той же час, не виникало питань щодо того, що альтернативний дизайн, який не дозволяє фонове застосування МКС, такий як монотерапія лебрикізумабом, значною мірою призводив би до вибування пацієнтів і/або невдалого результату лікування пацієнтів у контрольній групі.

Дійсно, дослідження варіантів біологічної терапії у вигляді монотерапії призводили до рівня вибування/невдалого результату лікування пацієнтів порядку приблизно 50% у контрольній групі (Simpson et al, N Engl J Med. 2016; 375(24):2335-2348) на противагу рівню вибування 13% для групи плацебо у цьому дослідженні. Інтенсивне застосування MKC під час 12-тижневого періоду лікування, ймовірно, пояснює значний рівень відповіді, спостережуваний у групі плацебо. Було показано, що тривале та часте застосування MKC призводить до прогресуючого поліпшення в АД, але більшість керівництв пропонують обмеження щоденного застосування для уникнення НЯ. Дивіться, наприклад, Brunner et al., J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(1): 169-178; Schneider et al, J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(2):295-9.e1-27; і Hanifin et al, J Am Acad Dermatol. 2004; 50(3):391-404. Крім того, значний рівень відповіді міг бути у групі плацебо, тому не спостерігалось великої лікувальної різниці між групами лікування плацебо та лебрикізумабом. Незважаючи на відносно високу ефективність тривалого та частого застосування MKC, спостерігалось значне поліпшення, зокрема, в ознаках АД (EASI) і загальних оцінках (SCORAD), у разі додавання лікування лебрикізумабом.

[00240] Дупілумаб, анти-IL-4R α моноклональне антитіло демонструвало ефективність у пацієнтів з помірним або важким АД і нещодавно було затверджене для застосування у разі АД. Вважається, що IL-4R α є важливою рецепторною субодиницею для сигналізації як IL-4, так і IL-13. Дослідження дупілумабу у пацієнтів з АД забезпечують розуміння потенціалу блокування IL-13 для лікування АД з зауваженням, що не було встановлено відносну важливість IL-4 у порівнянні з IL-13 у разі АД. IL-13 і IL-4 мають схожі біологічні та ефекторні функції; наприклад, обидва грають роль у розвитку Т-хелперів 2, виробленні IgE, залученні еозинофілів, порушенні цілісності епітеліального бар'єру за допомогою знижуючої регуляції протимікробних пептидів, фіброзі та зниженні експресії філагріну. Дивіться, наприклад, Paternoster et al, Nat Genet. 2011; 44(2):187-192; Kagami et al., Clin Exp Immunol. 2005; 141(3):459-466. Внаслідок такої високої міри схожості у біології, блокування одного IL-13 потенційно могло б забезпечити порівнянне поліпшення в АД з комбінованим блокуванням IL-13 і IL-4, з більш специфічною спрямованою дією. Крім того, націлювання на розчинний цитокін, такий як IL-13, може забезпечити перевагу нелінійного ФК-профілю з отримуваним у результаті поліпшенням у частоті дозування. Це частково пояснює здатність дозувати лебрикізумаб Р4Т і може дозволити здійснювати менш часте дозування під час підтримувального періоду. На противагу цьому, націлювання на рецептор пов'язане з опосередкованим мішенню виведенням лікарського препарату, що може призводити до швидкого зниження концентрації після припинення або переривання прийому лікарського препарату, як у випадку з дупілумабом, який дозують Р2Н (Kovalenko et al, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. (2016) Nov; 5(11):617-624).

[00241] Результати цього дослідження дозволяють припустити, що IL-13-опосередковані шляхи сигналізації відіграють важливу роль у патогенезі АД, а блокування цього цитокіну може призводити до значного поліпшення клінічних результатів. Пацієнти з помірним або важким АД демонстрували поліпшення у разі лікування лебрикізумабом, навіть у випадку одноразових доз і інтенсивного застосування MKC. Додаткові дослідження більшої тривалості, з частішим дозуванням або застосуванням вищих доз і у більшій популяції, з різними фоновими схемами (або з їх відсутністю) допоможуть з'ясувати роль націлювання тільки на IL-13 у разі АД.

Приклад 3 – Альтернативні схеми дозування

[00242] Щоб оцінити можливість розробки альтернативних схем дозування лебрикізумабом і прогнозування їх ефективності, ми розробили нову, ґрунтовану на механізмі поздовжню ФК-ФД модель, описану нижче. Цю модель використовували для моделювання прогнозованої ефективності, наприклад, оцінки EASI-75, різних альтернативних схем дозування, наприклад, включаючи, але не обмежуючись цим, різні ударні дози із застосуванням потім різних підтримувальних доз, наприклад, постійних доз лебрикізумабу, що вводяться через регулярні інтервали часу, або різних менших постійних доз або більших постійних доз, або збільшені інтервали лікування лебрикізумабом.

[00243] Розробка моделі розпочалася з початкових даних з фармакокінетики та ефективності, які були отримані під час проведення клінічного дослідження І фази II, описаного вище. Дані з фармакокінетики лебрикізумабу у пацієнтів з atopічним дерматитом узгоджувалися з прогнозами, зробленими по популяційній ФК-моделі застосування лебрикізумабу, яка була розроблена на основі концентрацій лікарського препарату, отриманих для пацієнтів з астмою та здорових волонтерів (дані не показані). Це дозволило використовувати популяційну ФК-модель застосування лебрикізумабу для полегшення розробки ФК-ФД моделі у разі atopічного дерматиту, описаної нижче.

[00244] ФК-ФД модель застосування лебрикізумабу у разі atopічного дерматиту було розроблено на підставі оцінок EASI за період до 12 тижня з клінічного дослідження І і раніше

встановленої популяційній ФК-моделі застосування лебрикізумабу. Ефектом ФД-відповіді було зниження оцінки EASI. У цю модель також було включено ефекти плацебо і/або введення МКС. Коваріатний аналіз дозволяє припустити, що початкова оцінка EASI була істотною коваріатою для k_{out} , яка представляє константу швидкості відновлення тканини, і E_{con} , яка представляє ефект плацебо/МКС. Кінцеву модель наведено на Фіг. 5, а параметри моделі наведено у таблиці 4.

Таблиця 4

Параметри моделі застосування лебрикізумабу у разі atopічного дерматиту

параметр	оцінка	95% ДІ
k_{out} (доба)	0,0540	(0,0379, 0,0819)
E_{con}	0,268	(0,200, 0,361)
E_{max}	0,729	(0,363, 1,00)
EC_{50} (мкг/мл)	8,08	(0,612, 44,1)
початковий ефект на k_{out}	-0,280	(-0,821, 1,42)
початковий ефект на E_{con}	-0,639	(-1,93, 0,235)
ω_{kout}	0,468	(0,171, 0,836)
ωE_{con}	1,05	(0,817, 1,16)
$\rho_{kout} \times E_{con}$	-0,443	(-1,00, 0,204)
σ	0,469	(0,427, 0,501)

Довірчі інтервали представляють 2,5-й і 97,5-й процентілі параметрів, що оцінюються для набору із 1000 зразків з повтореннями; пояснення символів дивіться в описі Фіг. 5.

[00245] Ця модель включає деякі припущення, такі як припущення, що залежність доза-відповідь є аналогічною для усіх концентрацій лікарського препарату, при цьому ми виявили, що вона адекватно описує зміну початкової оцінки EASI, спостережану у дослідженні 1. Крім того, модель могла дуже добре прогнозувати відповіді EASI-50, EASI-75 і EASI-90 аж до 12 тижня у дослідженні 1, попри те, що не була розроблена для цієї мети. Цей результат забезпечує додаткове підтвердження моделі та підвищення нашої упевненості в її точності та коректності.

[00246] Ми використовували кінцеву модель, щоб змодельовати деяку кількість схем дозування, а потім ми прогнозували оцінки EASI у різний час упродовж лікування. Змодельовані схеми дозування наведено нижче у таблиці 5. Усі варіанти моделювання проводили впродовж 24-тижневого періоду часу. Схему дозування 125 мг із застосуванням раз на чотири тижні використовували в якості еталонного параметра для порівняння усіх модельованих результатів. Як показано у таблиці 5, змодельовані схеми дозування у цілому категоризували по чотирьох групах: Схемою для Групи 1 були варіанти застосування ударної дози та підтримувальної дози, схемою для Групи 2 були варіанти застосування 250 мг, що вводяться один раз на чотири тижні, схемою для Групи 3 були варіанти застосування 250 мг, що вводяться один раз на вісім тижнів, а схемою для Групи 4 були варіанти застосування з меншою дозою: 37,5 мг, що вводиться один раз на чотири тижні.

Таблиця 5

Схеми дозування, змодельовані за допомогою моделі застосування лебрикізумабу у разі АД

Ударна доза	Підтримувальна доза	Тривалість	Група
250 мг на 1 добу	125 мг кожні чотири тижні, починаючи з 4 тижня	24 тижня	1
250 мг на 1 добу, 250 мг на 15 добу	125 мг кожні чотири тижні, починаючи з 4 тижня	24 тижня	1
250 мг на 1 добу та на 29 добу	125 мг кожні чотири тижні, починаючи з 8 тижня	24 тижня	1
500 мг на 1 добу	125 мг кожні чотири тижні, починаючи з 4 тижня	24 тижня	1

Ударна доза	Підтримувальна доза	Тривалість	Група
Нічого	250 мг кожні чотири тижні, починаючи з 1 доби	24 тижня	2
500 мг на 1 добу	250 мг кожні чотири тижні, починаючи з 4 тижня	24 тижня	2
Нічого	250 мг кожні вісім тижнів, починаючи з 1 доби	24 тижня	3
500 мг на 1 добу	250 мг кожні вісім тижнів, починаючи з 4 тижня	24 тижня	3
Нічого	37,5 мг кожні чотири тижні	24 тижня	4
125 мг на 1 добу	37,5 мг кожні чотири тижні	24 тижня	4

[00247] Моделювання для пацієнтів, що досягли з часом EASI-75, у разі застосування кожної із схем дозування у Групі 1 показане на Фіг. 6. ФК-ФД модель змогла спрогнозувати усі варіанти застосування ударної дози, що призводять до невеликих поліпшень у відповіді EASI-75 у порівнянні зі схемою із застосуванням тільки 125 мг один раз на чотири тижні. Це поліпшення було найбільш очевидним у середній частині кривої (наприклад, 56-84 доба) і було найбільш розмитим для пізніх моментів часу (140-168 доба).

[00248] Моделювання для пацієнтів, що досягли з часом EASI-75, у разі застосування кожної із схем дозування у Групі 2 показане на Фіг. 7. ФК-ФД модель змогла спрогнозувати, що схеми на основі 250 мг один раз на чотири тижні починають демонструвати відмінність (тобто поліпшення в EASI-75) від схеми 125 мг один раз на чотири тижні у середній частині кривої, і ця відмінність зберігається у пізніші моменти часу.

[00249] Моделювання для пацієнтів, що досягли з часом EASI-75, у разі застосування кожної із схем дозування у Групі 3 показане на Фіг. 8. ФК-ФД модель змогла спрогнозувати, що схеми, які включають 250 мг, що вводяться один раз на вісім тижнів, мають порівнянну ефективність зі схемою, яка включає 125 мг, що вводяться один раз на чотири тижні, з невеликим поліпшенням у незайняті тижні (наприклад, на 12 тижні та 20 тижні) і невеликим погіршенням результату за тиждень до прийому наступної дози (наприклад, на 8 тижні та 16 тижні).

[00250] Моделювання для пацієнтів, що досягли з часом EASI-75, у разі застосування кожної із схем дозування у Групі 4 показане на Фіг. 9. ФК-ФД модель змогла спрогнозувати, що схеми, які включають 37,5 мг, що вводяться один раз на чотири тижні, були менш ефективними, ніж схеми дозування, які включають 125 мг, що вводяться один раз на чотири тижні.

[00251] У цілому, ФК-ФД модель застосування лебрикізумабу у разі atopічного дерматиту змогла спрогнозувати, що усі схеми дозування, які включають введення лебрикізумабу «один раз на чотири тижні», забезпечують еквівалентні або кращі оцінки EASI-75 у порівнянні з оцінками EASI-75, отримуваними у разі введення 125 мг один раз на чотири тижні (доза, клінічно досліджена в описаному вище клінічному дослідженні I фази II), за винятком схем дозування, які включали дозу лебрикізумабу 37,5 мг, що вводиться один раз на чотири тижні. Це моделювання показало, що 37,5 мг лебрикізумабу, що вводяться один раз на чотири тижні, за прогнозами будуть менш ефективними згідно з оцінками EASI-75, ніж будь-яка з інших модельованих схем дозування.

[00252] ФК-ФД модель застосування лебрикізумабу у разі atopічного дерматиту також змогла спрогнозувати, що найкращий результат EASI-75 отримують у разі введення 250 мг один раз на чотири тижні (з ударною дозою або без неї) за тривалості лікування 16-24 тижні. Модель також змогла спрогнозувати, що включення ударної дози покращує результат EASI-75 у більш ранні моменти часу (наприклад, на 8 або 12 тижні), але вплив цього поліпшення у порівнянні зі схемами дозування з відсутністю ударної дози знижується з часом (наприклад, на 20 або 24 тижні). Таким чином, включення ударної дози може забезпечити поліпшення результатів лікування пацієнтів на ранніх термінах курсу лікування. І нарешті, модель змогла спрогнозувати, що введення 250 мг лебрикізумабу один раз на вісім тижнів призводить до поліпшення EASI-75, аналогічного результатам EASI-75, спрогнозованим для введення 125 мг лебрикізумабу один раз на чотири тижні. Загальне поліпшення в EASI-75 для схеми «250 мг P8T» згідно з

прогнозами має бути дещо вищим упродовж тижнів, коли не вводиться доза 250 мг (наприклад, на 4 тижні), і трохи нижчим, ніж «схема 125 мг Р4Т» безпосередньо перед введенням дози 250 мг (наприклад, на 8 тиждень). Таким чином, описані тут результати моделювання демонструють, що згідно з прогнозами деяка кількість схем дозування лебрикізумабу

5 забезпечуватимуть поліпшення терапевтичних результатів у пацієнтів з atopічним дерматитом.

Приклад 4 – Клінічне дослідження II

[00253] Клінічне дослідження II являло собою рандомізоване, відкрите дослідження фази II для оцінки безпеки та ефективності монотерапії лебрикізумабом у дорослих пацієнтів (віком 18-75 років) з персистентним помірним або важким АД, який адекватно не контролюється МКС.

10 Схему дослідження II наведено на Фіг. 10.

[00254] Скринінг. Пацієнти, придатні для включення в дослідження, повинні були відповідати усім описаним нижче критеріям придатності.

[00255] Критерії включення були наступними: вік від 18 до 75 років; АД, діагностований за критеріями Hanifin/Rajka, присутній упродовж щонайменше 1 року, на момент скринінгу; АД від помірного до серйозного за градацією відповідно до критеріїв Райка/Лангеланда на момент скринінгу; анамнез відсутності адекватної відповіді на схему лікування з щонайменше щодобовим застосуванням МКС і регулярним застосуванням пом'якшувальних засобів для лікування АД, що триває ≥ 1 місяця (упродовж 3 місяців перед скринінговим візитом); оцінка EASI ≥ 14 на момент скринінгу та в кінці ввідного періоду (візит 3), оцінка IGA ≥ 3 (5-точкова шкала) на момент скринінгу та в кінці ввідного періоду (візит 3); поширення АД на $\geq 10\%$ площі поверхні тіла (ППТ) на момент скринінгу; і оцінка ВАШ свербіж (визначувана як частина SCORAD) ≥ 3 на момент скринінгу; дотримання встановленої протоколом схеми застосування МКС упродовж 2-тижневого ввідного періоду (щонайменше 10 з 14 діб) на момент початку періоду лікування (1 доба).

[00256] Критерії виключення були наступними: застосування у минулому і/або на сьогоднішній день будь-якої терапії на основі анти-IL-13 або анти-IL-4/IL-13, включаючи лебрикізумаб; застосування досліджуваного агента впродовж 4 тижнів перед скринінгом або впродовж 5 періодів напівжиття досліджуваного агента, залежно від того, який з періодів більший; анамнез важкої алергічної реакції або анафілактичної реакції на біологічний агент або підтверджена гіперчутливість до будь-якого компонента ін'єкції лебрикізумабу; гіперчутливість до МКС або до будь-яких інших інгредієнтів, що містяться у МКС-продукті, вживаному у дослідженні; застосування будь-яких доповнюючих, альтернативних або гомеопатичних лікарських засобів, включаючи, але не обмежуючись цим, фітотерапію, традиційні або нетрадиційні рослинні лікарські засоби, незамінні жирні кислоти або акупунктуру, впродовж 7 діб перед ввідним періодом або необхідність у таких лікарських засобах під час дослідження; маса тіла < 40 кг або індекс маси тіла > 38 кг/м²; ознаки інших шкірних патологій, включаючи, але не обмежуючись цим, Т-клітинну лімфому або алергічний контактний дерматит; ознаки або поточне лікування (включаючи лікування місцевими антибіотиками) активної шкірної інфекції на момент скринінгу (доба -15); визначені інфекції; анамнез нещодавніх або активних (упродовж 6 місяців) паразитарних інфекцій, особливо викликаних нематодами (наприклад, *Ascaris*, *Ancylostoma*), платигельмінтами (наприклад, *Schistosoma*), або анамнез лістеріозних інфекцій; активна форма туберкульозу, що вимагає лікування, впродовж 12 місяців перед візитом 1; ознаки гострого або хронічного гепатиту або підтверджений цироз печінки; підтверджений імунodefіцит, включаючи інфекцію ВІЛ; застосування МІК (місцевого інгібітору кальциневрину) під час скринінгу; відвідування солярію впродовж 4 тижнів перед скринінговим візитом; імунотерапія алергенами впродовж 3 місяців від скринінгу; отримання живої атенуйованої вакцини впродовж 4 тижнів перед початковим візитом (доба 1); запланована хірургічна операція під час дослідження; клінічно значуща аномалія при дослідженні ЕКГ або лабораторних дослідженнях (гематологія, біохімічний аналіз сироватки та аналіз сечі); підвищення АСТ, АЛТ або загального білірубіну $\geq 2,0$ x відносно верхньої межі норми (ВМН) під час скринінгу; підтверджене поточне злоякісне утворення або поточне дослідження щодо потенційного злоякісного утворення, включаючи базально- або плоскоклітинну карциному шкіри або карциному *in situ*; анамнез злоякісного утворення впродовж 5 років перед скринінгом, за винятком належним чином вилікованої карциноми *in situ* шийки матки, немеланомної карциноми шкіри; раку матки стадії I; і інші клінічно значущі захворювання, неконтрольовані незважаючи на лікування.

[00257] Ввідний період. Після скринінгу відповідні пацієнти проходили 2-тижневий ввідний період (доба від -14 до -1). Після ввідного періоду пацієнти припиняли застосовувати використовувані до дослідження МКС (і інші показані під час АД засоби) і починали дотримуватися встановленої протоколом схеми місцевої терапії, описаної нижче. На першу

добу ввідного періоду (доба -14) пацієнти отримували МКС для застосування впродовж усього ввідного періоду. Зокрема, пацієнти застосовували крем 0,1% тріамцінолону ацетоніду для нанесення на поверхню тіла та крем 2,5% гідрокортизону для нанесення на обличчя та поприлості. Згідно з інструкціями пацієнти повинні були наносити пом'якшувальний засіб на всі ксеротичні шкірні поверхні щонайменше один раз на добу та наносити крем на активні шкірні ураження двічі на добу та не наносити крем на неуразнені ділянки.

[00258] У кінці ввідного періоду проводили оцінку тяжкості захворювання, а пацієнти, які продовжували демонструвати АД від помірного до важкого згідно EASI і IGA (дивіться критерії включення, вище), підходили для рандомізації щодо досліджуваного лікарського препарату (лебрікізумаб) або тільки МКС.

[00259] Період лікування (тижні 1-12). У кінці ввідного періоду проводили рандомізацію пацієнтів, які дотримувалися встановленої протоколом схеми застосування МКС і продовжували задовольняти критеріям придатності (дивіться критерії включення, вище). Всього провели рандомізацію (1:1) приблизно 50 пацієнтів в одну з наступних груп лікування (див. Фіг. 10). Група 1: 125 мг лебрікізумабу, що вводяться шляхом підшкірної (П/Ш) ін'єкції раз на 4 тижні (P4T), всього у кількості 3 доз; і Група 2: Тільки МКС-крем. Пацієнти, рандомізовані у Групу 1, не дотримувалися встановленої протоколом схеми застосування МКС, а пацієнти, рандомізовані у Групу 2, продовжували застосовувати МКС, використовуючи таку саму схему застосування МКС, що й під час ввідного періоду (двічі на добу тільки до ураженої шкіри).

[00260] Період подальшого спостереження (тижні 13-20). Усіх пацієнтів, які завершили лікування згідно з дослідженням під час періоду лікування (тижні 1-12), спостерігали у цілях безпеки впродовж додаткових 8 тижнів (тижні 13-20). Під час цього періоду подальшого спостереження у цілях безпеки пацієнти у Групі 2 (тільки МКС) більше не повинні були дотримуватися встановленої протоколом схеми застосування МКС, приписаної під час ввідного періоду та періоду лікування. Замість цього, можна було наносити крем 0,1% тріамцінолону ацетоніду і/або крем 2,5% гідрокортизону тільки на активні шкірні ураження на розсуд пацієнта та дослідника. Аналогічно, пацієнти у Групі 1 лікування (монотерапія лебрікізумабом) могли наносити крем 0,1% тріамцінолону ацетоніду і/або крем 2,5% гідрокортизону тільки на активні шкірні ураження на розсуд пацієнта та дослідника. Усіх пацієнтів заохочували до продовження застосування пом'якшувальних засобів до ксеротичних ділянок шкіри щонайменше один раз на добу.

[00261] У будь-який час упродовж цього дослідження не допускалося застосування місцевих інгібіторів кальциневрину (МКК). Пацієнтам, які застосовували МКК під час скринінгу, дозволялося брати участь у дослідженні, якщо вони погоджувалися припинити застосування МКК на час дослідження, і якщо, на думку дослідника, було безпечно припинити застосування МКК і використовувати замість цього приписаний протоколом крем МКС.

[00262] Обґрунтування вибору дози та схеми застосування лебрікізумабу. Обґрунтування дози та схеми застосування лебрікізумабу у дослідженні II було аналогічним обґрунтуванню, описаному вище для дослідження I. У цьому дослідженні фази II вивчали схему, що включає одну дозу лебрікізумабу (125 мг P4T [Група 1]). Схема, що включає дозу 125 мг P4T, була включена в якості потенційно ефективної дози та була схемою з найбільшою дозою, яку досліджували у базових дослідженнях лебрікізумабу фази III (LAVOLTA I і II) у разі астми у дорослих. Враховуючи очікувану аналогію в ролі IL-13 і фармакокінетиці між астмою і АД, припустили, що ця доза могла б бути ефективною для пацієнтів з АД.

[00263] Проте, як описано вище, результати досліджень LAVOLTA I і II не були узгодженими. Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, доступна на [dx\(dot\)doi\(dot\)org\(/S2213-2600\(16\)30265-X\)](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X), опублікована 5 вересня 2016 р. Обидва дослідження не змогли продемонструвати чіткої залежності доза-відповідь, хоча результати з фармакокінетики та фармакодинаміки узгоджувалися з результатами досліджень фази II, описаних вище, що вказує на аналогічну дію лікарського препарату та інгібування шляху IL-13. Hanania et al., 2016, вище. Відповідно, не було впевненості в тому, що лебрікізумаб забезпечуватиме клінічно значуще поліпшення показників у пацієнтів з atopічним дерматитом у разі застосування описаних у цьому документі схем дозування.

[00264] Первинний вимірюваний параметр у дослідженні фази II визначали на 12 тижні. Очікувалося, що середня сироваткова концентрація лебрікізумабу на 12 тижні складатиме більше 90% стаціонарного значення для пацієнтів, які одержували 125 мг P4T. Крім того, у випадку дози 125 мг P4T прогнозована залишкова концентрація на 12 тижні знаходитиметься у рамках діапазону, у якому лебрікізумаб демонстрував біологічну активність у клінічних дослідженнях астми фази II.

[00265] Обґрунтування для контрольної групи. Пацієнти у 2-ій групі лікування отримували тільки крем МКС і, отже, слугували в якості активної порівняльної групи. Цю групу лікування використовували в якості контролю для П/Ш застосування лебрикізумабу для того, щоб точно оцінити безпеку та ефективність лебрикізумабу в якості монотерапії у порівнянні з МКС.

[00266] Активна порівняльна ММК-група була включена, оскільки застосування МКС є стандартом лікування у клінічній практиці (керівництво Європейської академії дерматовенерології [EADV] 2009; Darsow et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28; American Academy of Dermatology 2014 guidelines; Eichenfield et al, J Am Acad Dermatol 2014;71(1): 116-32).

[00267] Критерії результатів ефективності. Пошукові критерії результатів ефективності монотерапії лебрикізумабом у порівнянні із застосуванням одних МКС у цьому дослідженні були наступними, по порядку: (i) відсоток пацієнтів з 50% або 75% (EASI 50/75) зниженням відносно початкового рівня EASI на 12 тижні (EASI-50 і EASI-75 були визначені як 50% і 75% зниження, відповідно, в оцінці EASI на 12 тижні у порівнянні з початковим рівнем); (ii) відсоткова та абсолютна зміна відносно початкового рівня в оцінці EASI на 12 тижні; (iii) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGA 0 або 1 на 12 тижні; (iv) відсоток пацієнтів зі зниженням ≥ 2 пунктів відносно початкового рівня в IGA на 12 тижні; (v) абсолютна зміна відносно початкового рівня в IGA на 12 тижні; (vi) відсоток пацієнтів, що досягли оцінки IGSA 0 або 1 на 12 тижні; (vii) відсоток пацієнтів зі зниженням ≥ 2 пунктів відносно початкового рівня в IGSA на 12 тижні; (viii) абсолютна зміна відносно початкового рівня в IGSA на 12 тижні; (ix) відсоткова та абсолютна зміна відносно початкового рівня у SCORAD на 12 тижні; (x) відсоток пацієнтів з 50% або 75% зниженням (SCORAD 50/75) відносно початкового рівня в оцінці SCORAD на 12 тижні; (xi) відсоткова зміна відносно початкового рівня в загальній ураженій площі поверхні тіла (ППТ) на 12 тижні; (xii) абсолютна та відсоткова зміна відносно початкового рівня у свербіжі за ВАШ свербіжу (оцінювана в якості частини SCORAD) на 12 тижні; (xiii) число загострень захворювання від початкового рівня до 12 тижня; і (xiv) відсоток пацієнтів, які отримували не встановлені протоколом МКС до 12 тижня.

[00268] Критерії для результатів безпеки. Критерії результатів безпеки у цьому дослідженні були наступними: (i) частота небажаних явищ, що виникли у ході лікування, на 12 тижнів у разі застосування лебрикізумабу у вигляді монотерапії у порівнянні із застосуванням тільки МКС; (ii) кількість людських антитіл проти терапевтичного засобу (АПТЗ) на початковому рівні та під час дослідження; (iii) частота та тяжкість інфекцій шкіри та інших систем органів під час дослідження; клінічне визначення інфекції шкіри було наступним: діагноз інфекції шкіри ставили на підставі клінічної оцінки дослідника, включаючи, але не обмежуючись цим, наявність кірок кольору меду, серозні виділення, пустули або біль у місці висипу, які можуть бути пов'язані з системними характеристиками, включаючи підвищення температури або загострення захворювання АД (за визначенням вище); (iv) кількість випадків повернення захворювання після припинення прийому досліджуваного лікарського препарату, оцінюване дослідником; клінічне визначення повернення захворювання було наступним: істотне погіршення тяжкості захворювання після припинення терапії до рівня тяжкості, більшого, ніж перед початком терапії (Hijnen et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9); (v) частота реакцій у місці ін'єкції від початкового рівня до 12 тижня; і (vi) частота та тяжкість небажаних явищ, що виникли у ході лікування, включаючи небажані явища, що представляють особливий інтерес, від початкового рівня до 12 тижня.

[00269] Результати. Ключові результати з ефективності для клінічного дослідження II узагальнено у таблиці 6, нижче. Дані показують, що монотерапія лебрикізумабом упродовж 12-тижневого періоду дослідження була ефективною. Результати EASI-75 і EASI-90 були аналогічними для груп лікування лебрикізумабом і МКС, тоді як результати IGA, SCORAD і оцінки свербіжу були дещо нижчими у групі лебрикізумабу, ніж у групі МКС.

Таблиця 6

Ключові результати з ефективності на 12 тижні.

Вимірюваний параметр	Від початкового рівня до 12 тижня		Від -14 доби до 12 тижня	
	МКС (n = 27)	лебрикізумаб (n = 28)	МКС (n = 27)	лебрикізумаб (n = 28)
EASI-75	37,0%	39,3%	37,0%	42,9%
EASI-90	7,4%	14,3%	22,2%	14,3%
IGA 0/1	25,9%	7,1%	25,9%	7,1%
% зміни в EASI	-57,7%	-44,0%	-64,0%	-53,8%
% зміни у SCORAD	-41,3%	-26,6%	-48,9%	-40,5%
% зміни у ППТ	-43,2%	-43,2%	-47,5%	-52,2%
% зміни у ВАШ свербіж*	-34,9%	-14,5%	-53,2%	-39,6%

* у пацієнтів з початковою ВАШ свербіж ≥ 3 .

Амінокислотні послідовності анти-IL13 антитіла (лебрикізумабу)

- 5 [00270] У таблиці нижче наведено амінокислотні послідовності областей CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3 лебрикізумабу разом з послідовностями VH, VL, послідовностями важкого ланцюга та послідовностями легкого ланцюга. Як зазначено у нижченаведеній таблиці послідовностей та описано вище, VH і важкий ланцюг можуть містити N-кінцевий глутамін, і важкий ланцюг також може містити C-кінцевий лізин. Як добре відомо у цій галузі техніки, N-кінцеві залишки глутаміну можуть утворювати піроглутамат, а C-кінцеві залишки лізину можуть бути вилучені під час процесу виробництва.
- 10

Таблиця послідовностей

SEQ ID NO:	Опис	Послідовність
1	варіабельна область важкого ланцюга лебрикізумабу	VTLRESGPAL VKPTQTLTLT CTVSGFSLSA YSVNWIRQPP GKAL EWLAMI WGDGKIVYNS ALKSRLTISK DTSKNQWLT MTNMDPVDTA TYCAGDGY PYAMDNWGQG SLVTVSS
2	варіабельна область легкого ланцюга лебрикізумабу	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI K
3	Альтернативна VH лебрикізумабу	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLSA YSVNWIRQPP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQWL TMTNMDPVDT ATYYCAGDGY YPYAMDNWGQG GSLVTVSS
4	Альтернативна	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY
	VL лебрикізумабу	VL QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KR
5	HVR-H1 лебрикізумабу	AYSVN
6	HVR-H2 лебрикізумабу	MIWGDGKIVYNSALKS
7	HVR-H3 лебрикізумабу	DGYYPYAMDN

SEQ ID NO:	Опис	Послідовність
8	HVR-L1 лебрикізумабу	PASKSVDSYGNSFMH
9	HVR-L2 лебрикізумабу	LASNLES
10	HVR-L3 лебрикізумабу	QQNNEDPRT
11	важкий ланцюг лебрикізумабу	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLA AYSVNWIRQP PGKALEWLM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQWL TMTNMDPVDY ATYYCAGDGY YPYAMDNWGQ GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSWTVP SSSLGKTKYT CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV WDVSDQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
12	легкий ланцюг лебрикізумабу	DIVMTQSPDS LSVSLGEPAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASWCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSPVT KSFNRGEC

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> GENENTECH, INC.
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ IL-13 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

<130> F33854-WO

<140>
<141>

<150> 62/539,037
<151> 2017-07-31

<150> 62/530,693
<151> 2017-07-10

<150> 62/527,204
<151> 2017-06-30

<150> 62/398,713
<151> 2016-09-23

<160> 12

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
<211> 117
<212> Вілок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 1
Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr Ser
20 25 30

Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
35 40 45

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
50 55 60

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
65 70 75 80

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
85 90 95

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2

<211> 111

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

```

<210> 3
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"

<400> 3
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1          5          10          15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr
20          25          30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35          40          45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50          55          60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65          70          75          80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85          90          95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100         105         110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

```

<210> 4
<211> 112
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"

```

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 5

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 5

Ala Tyr Ser Val Asn
1 5

<210> 6

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 6
Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 7
<211> 10
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 7
Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn
1 5 10

<210> 8
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 8
Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 9
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 9
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 10

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 11

<211> 445

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 11

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	130	135	140	
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	145	150	155	160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	165	170	175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	180	185	190	
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	195	200	205	
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	210	215	220	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	225	230	235	240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	245	250	255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	260	265	270	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	275	280	285	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	290	295	300	
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	305	310	315	320
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	325	330	335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser				

340	345	350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445
<210> 12		
<211> 218		
<212> Білок		
<213> Штучна послідовність		
<220>		
<221> джерело		
<223> /примітка = "Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"		
<400> 12		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr		
20	25	30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp		
50	55	60

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                               70                               75                               80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
                               85                               90                               95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100                               105                               110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115                               120                               125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130                               135                               140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                               150                               155                               160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165                               170                               175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180                               185                               190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195                               200                               205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210                               215

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Фармацевтична композиція, що містить 125 мг або 250 мг, або 500 мг, анти-IL-13 антитіла, для лікування atopічного дерматиту у пацієнта, при цьому фармацевтична композиція знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (Atopic Dermatitis Disease Severity Outcome Measure-ADDSOM), при цьому анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що
- 10 містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10.
- 15 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12.
- 20 4. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 125 мг анти-IL-13 антитіла та при цьому композицію вводять підшкірно один раз на чотири тижні.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 250 мг анти-IL-13 антитіла та при цьому композицію вводять
- 25 підшкірно один раз на чотири тижні.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що

фармацевтична композиція містить 250 мг анти-IL-13 антитіла та при цьому композицію вводять підшкірно один раз на вісім тижнів.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-6, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію вводять впродовж періоду, що становить 24 тижні або більше.

5 8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою індекс поширеності та тяжкості екземи (EASI - від англ. "Eczema Area and Severity Index").

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує EASI на 50 %, або 75 %, або 90 % у порівнянні з EASI, визначеним до введення першої дози фармацевтичної композиції, при цьому EASI визначають через 12 тижнів після введення першої дози або через 20 тижнів після введення першої дози, або через 24 тижні після введення першої дози.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою оцінку тяжкості atopічного дерматиту (SCORAD - від англ. "Severity Scoring of Atopic Dermatitis").

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує SCORAD на 50 % або 75 % у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози фармацевтичної композиції, при цьому SCORAD визначають через 12 тижнів після введення першої дози.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою загальну оцінку дослідником (IGA - від англ. "Investigator Global Assessment").

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує IGA до нуля або одиниці, при цьому IGA визначають через 12 тижнів після введення першої дози фармацевтичної композиції.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою оцінку результатів пацієнтами (PRO - від англ. "Patient Reported Outcome").

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що PRO являє собою візуальну аналогову шкалу (ВАШ) свербіж, ВАШ безсоння або оцінку за опитуванням по впливу atopічного дерматиту (ADIQ - від англ. "Atopic Dermatitis Impact Questionnaire").

16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що PRO визначають через 12 тижнів після введення першої дози фармацевтичної композиції.

17. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує ВАШ свербіж на 40-55 %.

18. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує ВАШ безсоння на 53-61 %.

19. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує оцінку ADIQ на 54-65 %.

20. Фармацевтична композиція, що містить 125 мг або 250 мг анти-IL-13 антитіла, для лікування atopічного дерматиту у пацієнта, при цьому анти-IL-13 антитіло вводять підшкірно один раз на чотири тижні або один раз на вісім тижнів, і при цьому анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 125 мг анти-IL-13 антитіла і при цьому анти-IL-13 антитіло вводять один раз на чотири тижні.

22. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 250 мг анти-IL-13 антитіла і при цьому анти-IL-13 антитіло вводять один раз на чотири тижні.

23. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 250 мг анти-IL-13 антитіла і при цьому анти-IL-13 антитіло вводять один раз на вісім тижнів.

24. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 20-23, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4.

25. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 20-23, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13

антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12.

26. Фармацевтична композиція, що містить анти-IL-13 антитіло, для лікування atopічного дерматиту у пацієнта, при цьому анти-IL-13 антитіло вводять пацієнту в одній ударній дозі, яка становить 250 мг або 500 мг, та одній наступній підтримувальній дозі, яка становить 125 мг або 250 мг, при цьому кожну з ударної дози та підтримувальної дози вводять підшкірно у вигляді постійної дози, при цьому анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить HVR-H1, HVR-H2 і HVR-H3, при цьому відповідні VH HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 7, і яке містить VL, що містить HVR-L1, HVR-L2 і HVR-L3, при цьому відповідні VL HVR мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10.

27. Фармацевтична композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло являє собою антитіло, яке містить VH, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3, і яке містить VL, що містить послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 2 і SEQ ID NO: 4.

28. Фармацевтична композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло містить важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12.

29. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 26-28, яка **відрізняється** тим, що ударна доза складає 250 мг, а підтримувальна доза складає 125 мг.

30. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 26-28, яка **відрізняється** тим, що ударна доза складає 500 мг, а підтримувальна доза складає 250 мг.

31. Фармацевтична композиція за пп. 26-30, яка **відрізняється** тим, що підтримувальну дозу вводять через чотири тижні після введення ударної дози, і після цього підтримувальну дозу вводять один раз на чотири тижні впродовж періоду лікування.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка **відрізняється** тим, що період лікування складає 24 тижні або більше.

33. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 20-32, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує тяжкість захворювання у пацієнта, а тяжкість захворювання оцінюється за критерієм оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту (ADDSOM).

34. Фармацевтична композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою індекс поширеності та тяжкості екземи (EASI).

35. Фармацевтична композиція за п. 34, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує EASI на 50 % або 75 %, або 90 % у порівнянні з EASI, визначеним до введення першої дози анти-IL-13 антитіла, при цьому EASI визначають через 12 тижнів після введення першої дози або через 20 тижнів після введення першої дози, або через 24 тижні після введення першої дози.

36. Фармацевтична композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою оцінку тяжкості atopічного дерматиту (SCORAD).

37. Фармацевтична композиція за п. 36, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує SCORAD на 50 % або 75 % у порівнянні зі SCORAD, визначеною до введення першої дози анти-IL-13 антитіла, при цьому SCORAD визначають через 12 тижнів після введення першої дози.

38. Фармацевтична композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою загальну оцінку дослідником (IGA).

39. Фармацевтична композиція за п. 38, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує IGA до нуля або одиниці, при цьому IGA визначають через 12 тижнів після введення першої дози анти-IL-13 антитіла.

40. Фармацевтична композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що критерій оцінки тяжкості захворювання для atopічного дерматиту являє собою оцінку результатів пацієнтами (PRO), при цьому PRO являє собою візуальну аналогову шкалу (ВАШ) свербіж, ВАШ безсоння або оцінку за опитуванням по впливу atopічного дерматиту (ADIQ), при цьому PRO визначають через 12 тижнів після введення першої дози анти-IL-13 антитіла.

41. Фармацевтична композиція за п. 40, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує ВАШ свербіж на 40-55 %.

42. Фармацевтична композиція за п. 40, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує ВАШ безсоння на 53-61 %.

43. Фармацевтична композиція за п. 40, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знижує оцінку ADIQ на 54-65 %.

44. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-43, яка **відрізняється** тим, що atopічний дерматит є помірним або важким згідно з визначенням за оцінкою за шкалою Райка/Лангеланда, при цьому оцінка за шкалою Райка/Лангеланда складає від 4,5 до 9.

45. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-44, яка **відрізняється** тим, що анти-IL-13 антитіло вводять пацієнту за допомогою пристрою для підшкірного введення.

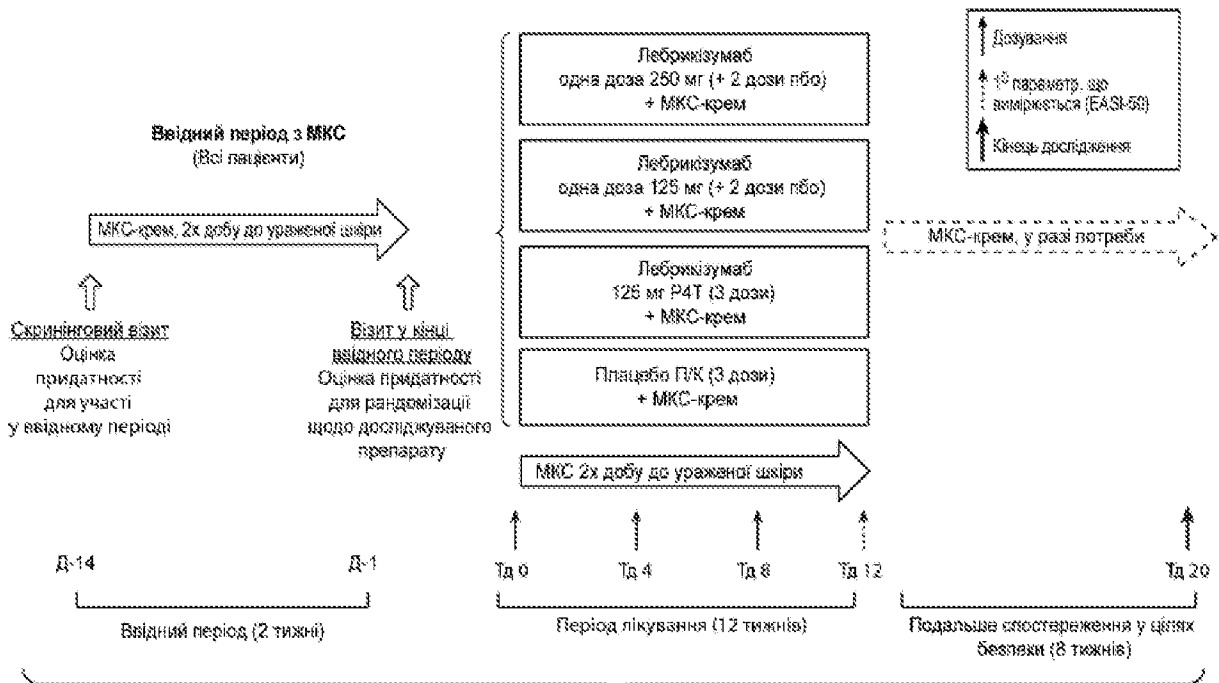
46. Фармацевтична композиція за п. 45, яка **відрізняється** тим, що пристрій для підшкірного введення вибрано з заздалегідь наповненого шприца, одноразового шприца-ручки, мікроголкового пристрою, мікроінфузійного пристрою, безголкового ін'єкційного пристрою та автоінжектора.

47. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-46, яка **відрізняється** тим, що пацієнту також вводять один або більше місцевих кортикостероїдів.

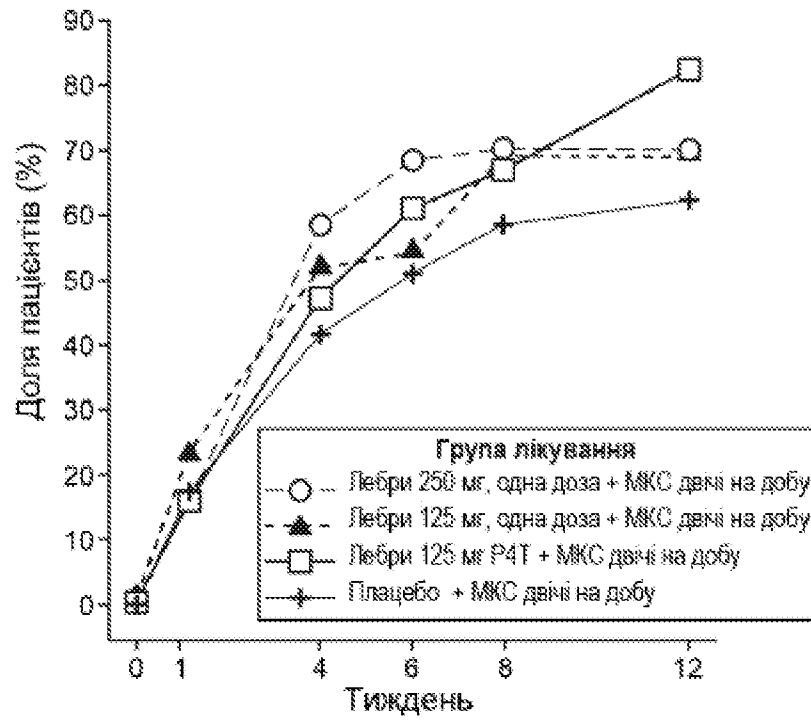
48. Фармацевтична композиція за п. 47, яка **відрізняється** тим, що один або більше місцевих кортикостероїдів вибрані з триамцінолону ацетоніду, гідрокортизону та комбінації триамцінолону ацетоніду та гідрокортизону.

49. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-48, яка **відрізняється** тим, що вік пацієнта складає 12 років і більше.

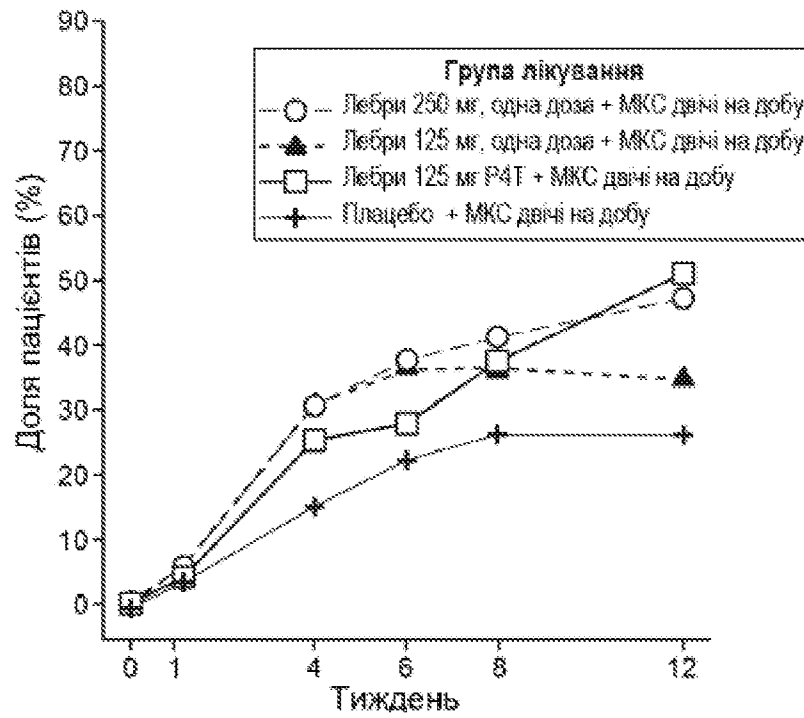
50. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-49, яка **відрізняється** тим, що пацієнт не досягає адекватного контролю у разі застосування місцевих кортикостероїдів.



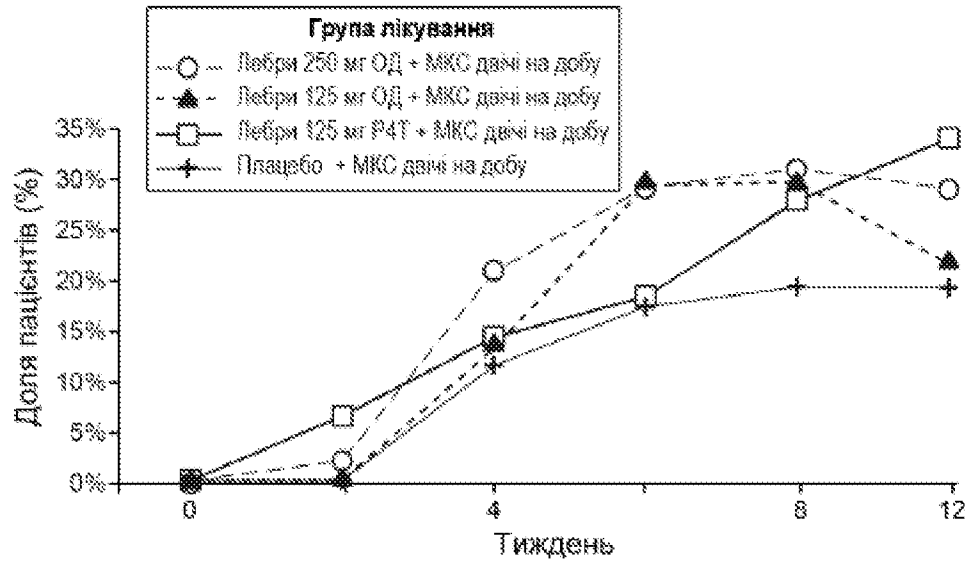
Фіг. 1



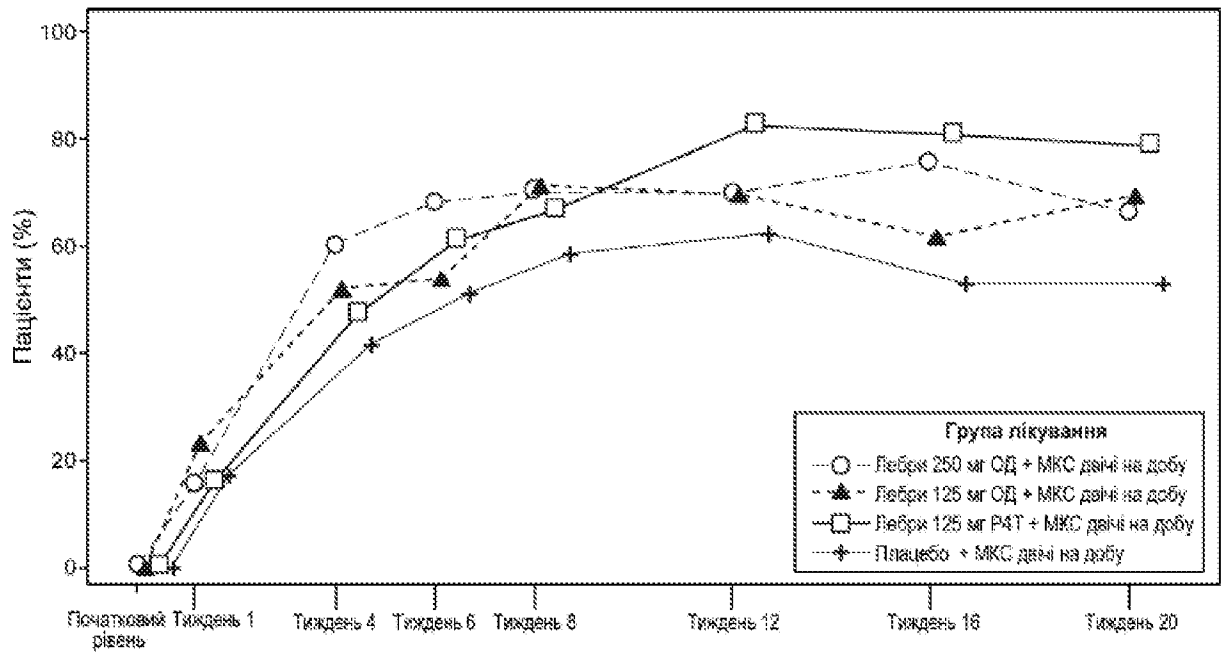
Фіг. 2А



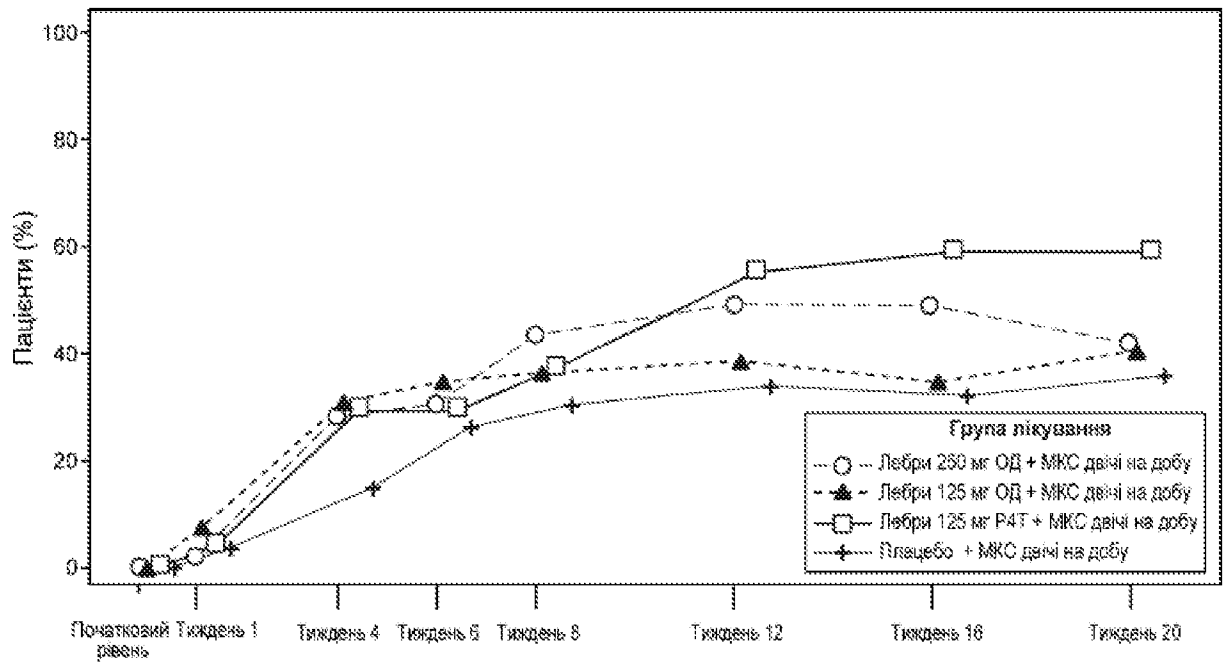
Фіг. 2В



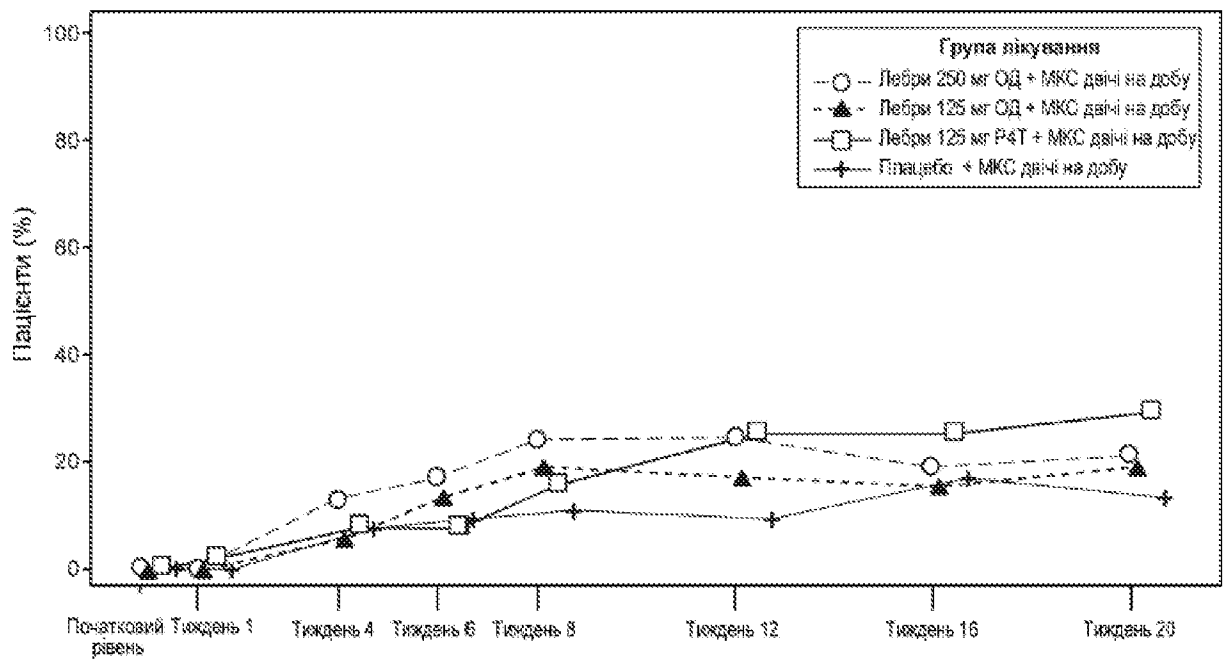
Фіг. 2С



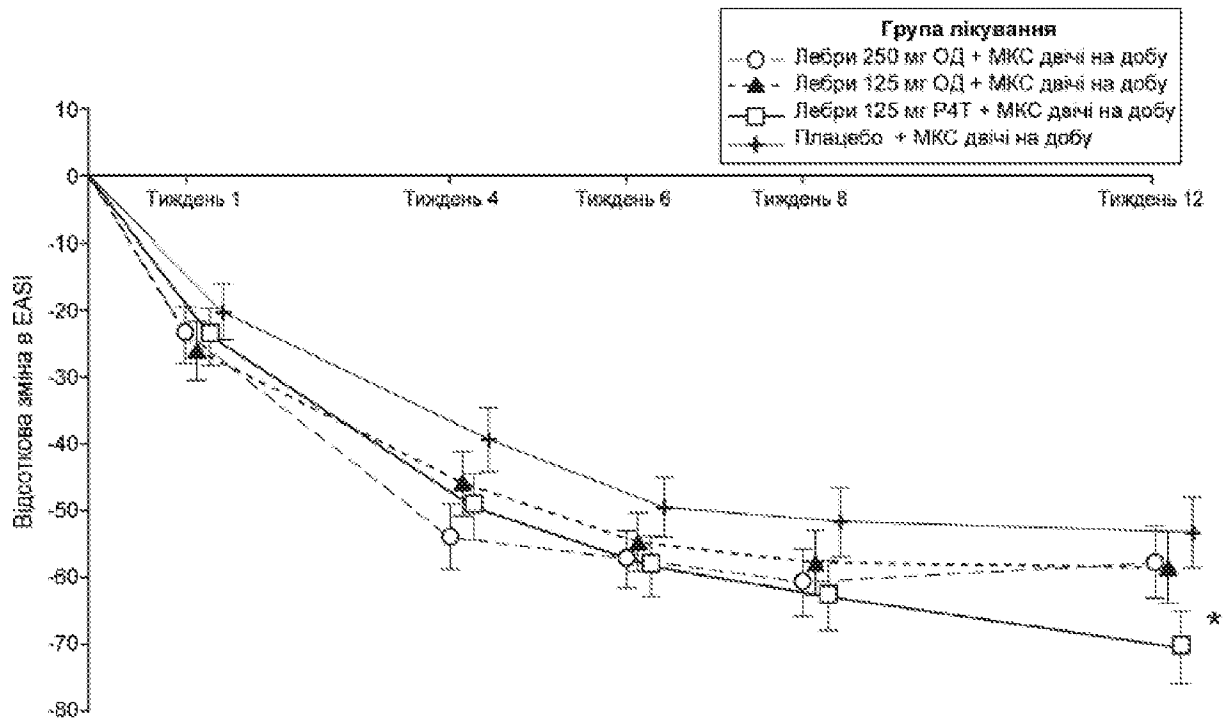
Фіг. 3А



Фіг. 3В

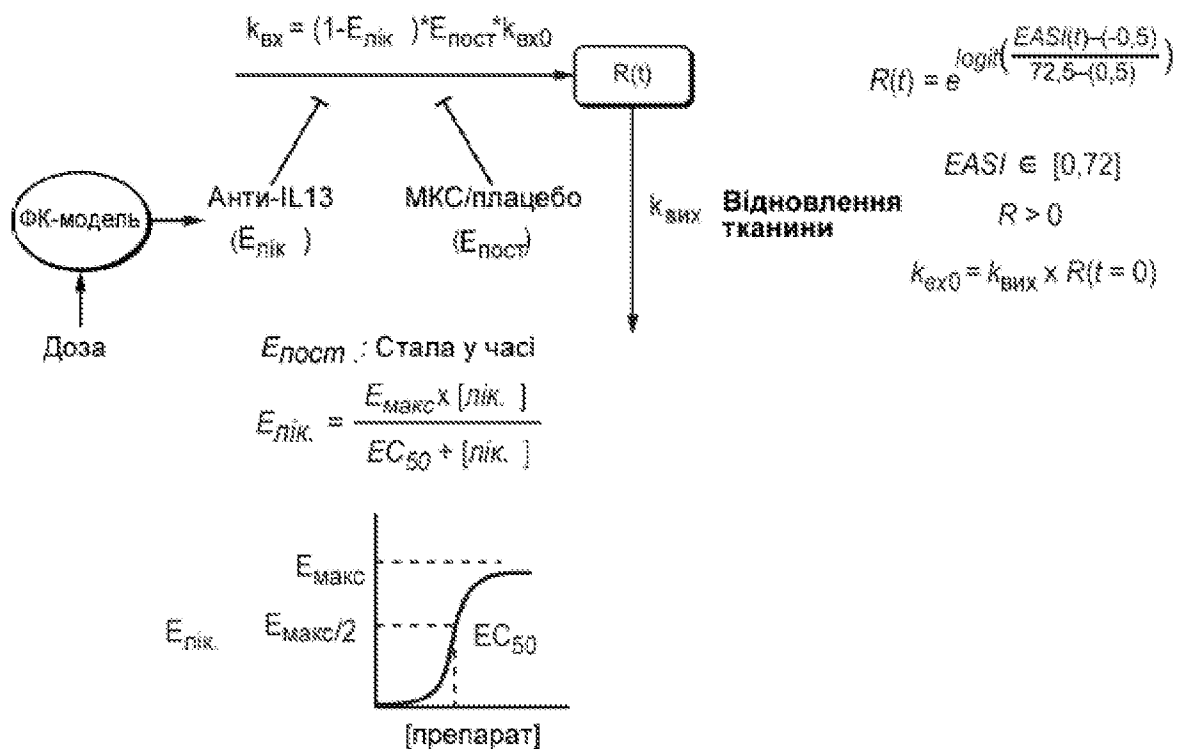


Фіг. 3С

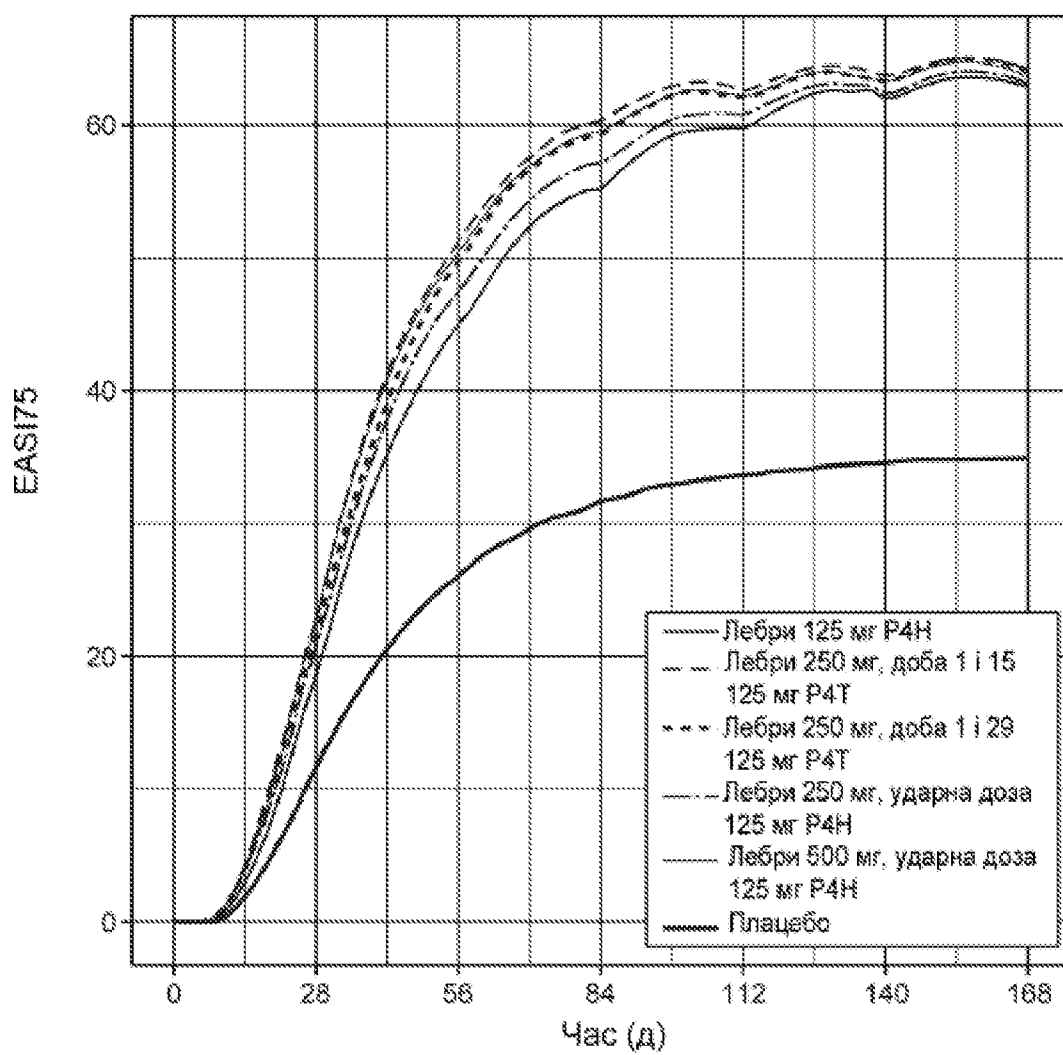


Фіг. 4

Прогресування захворювання



Фіг. 5



Фіг. 6

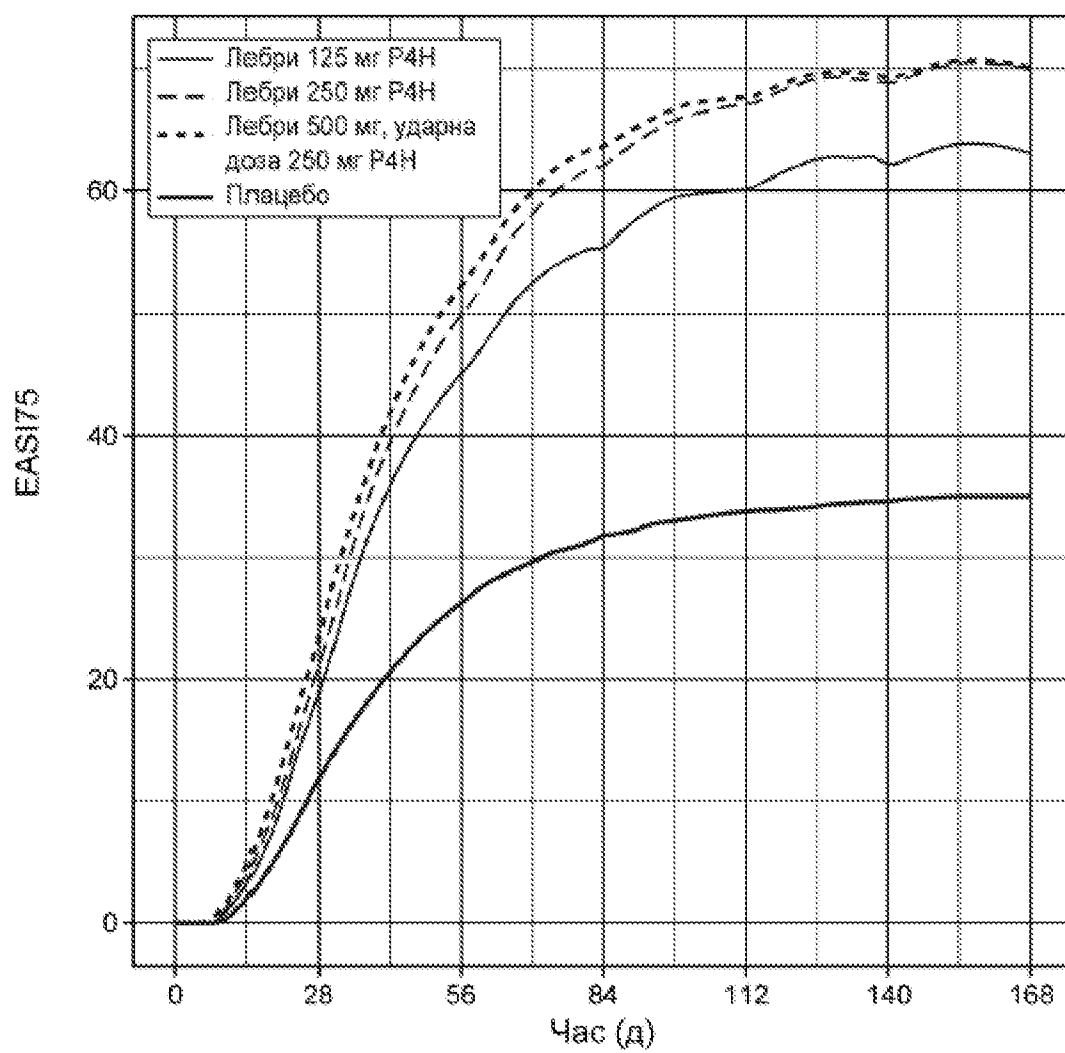
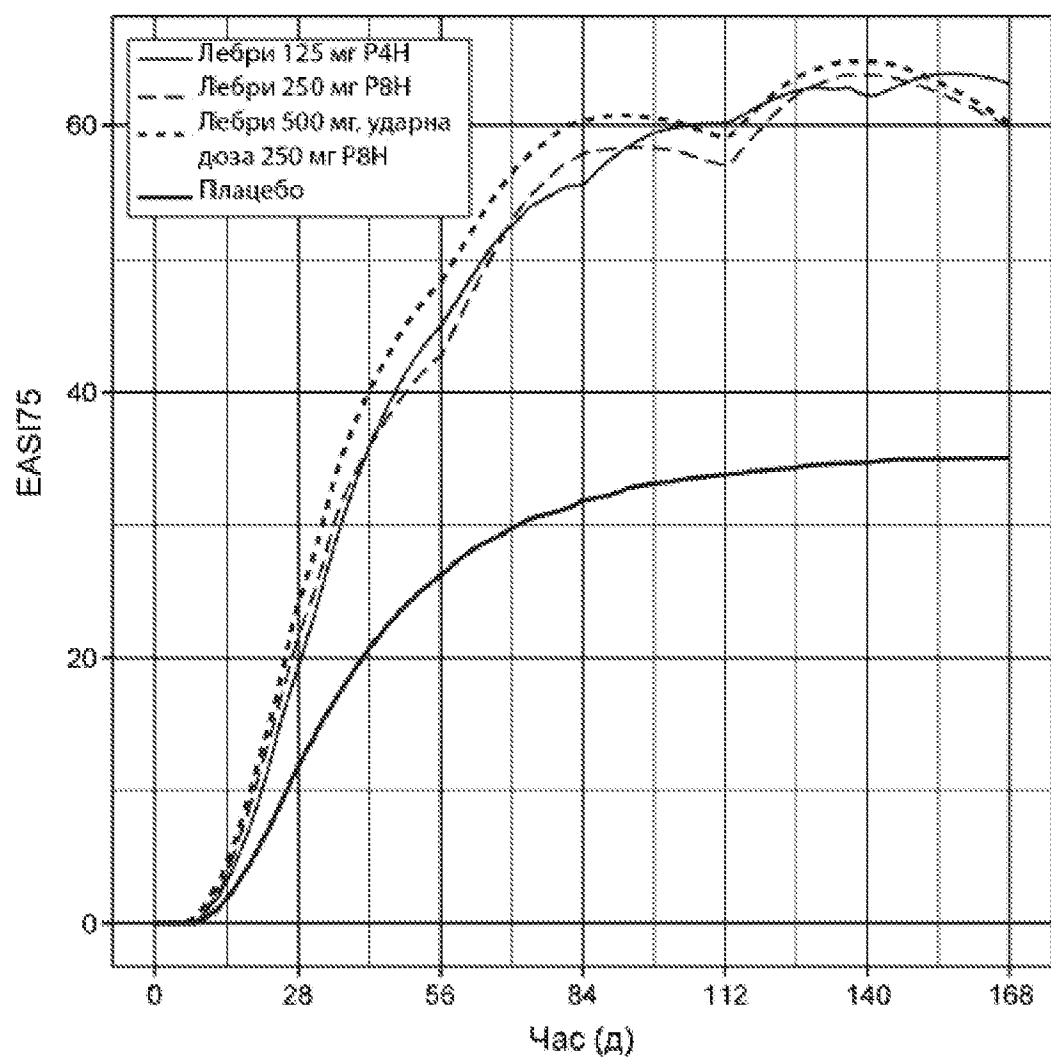
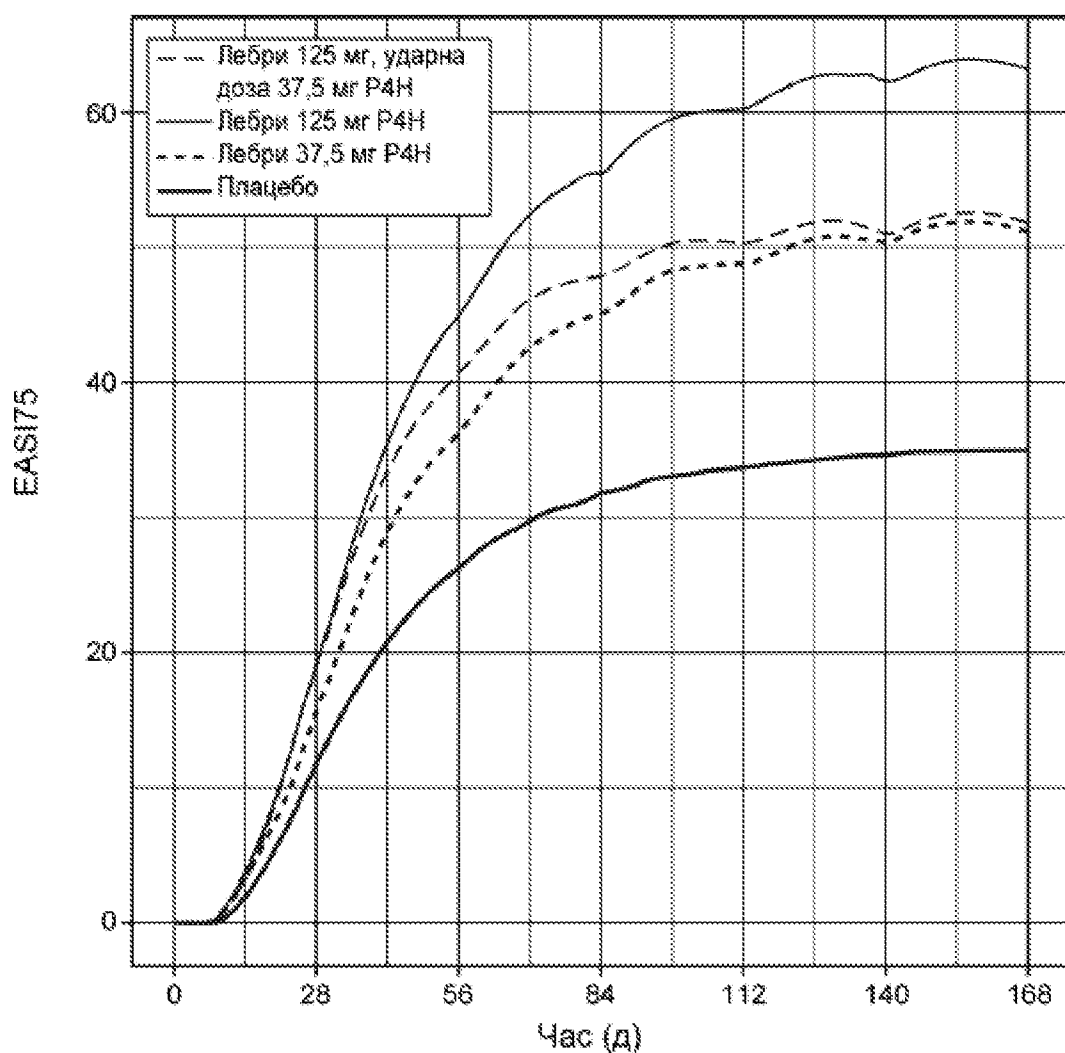


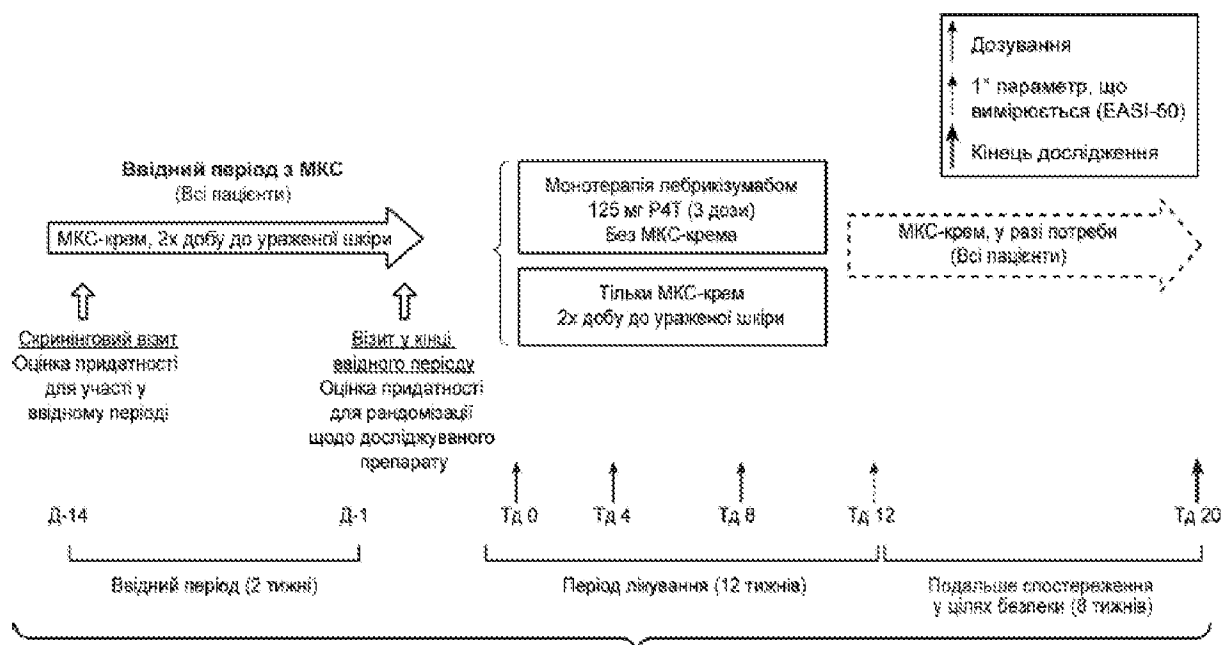
Fig. 7



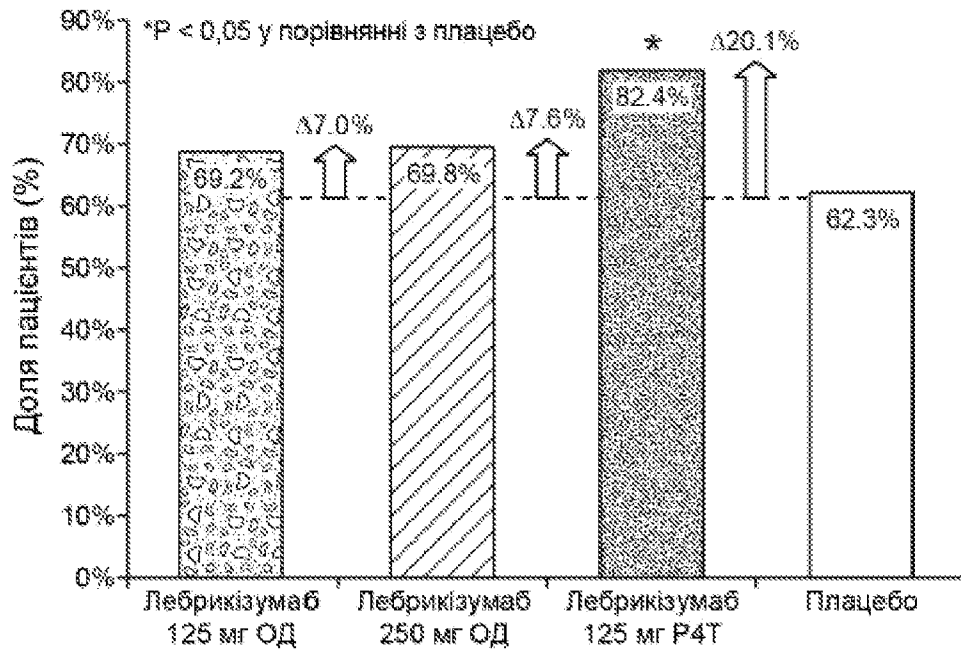
Фиг. 8



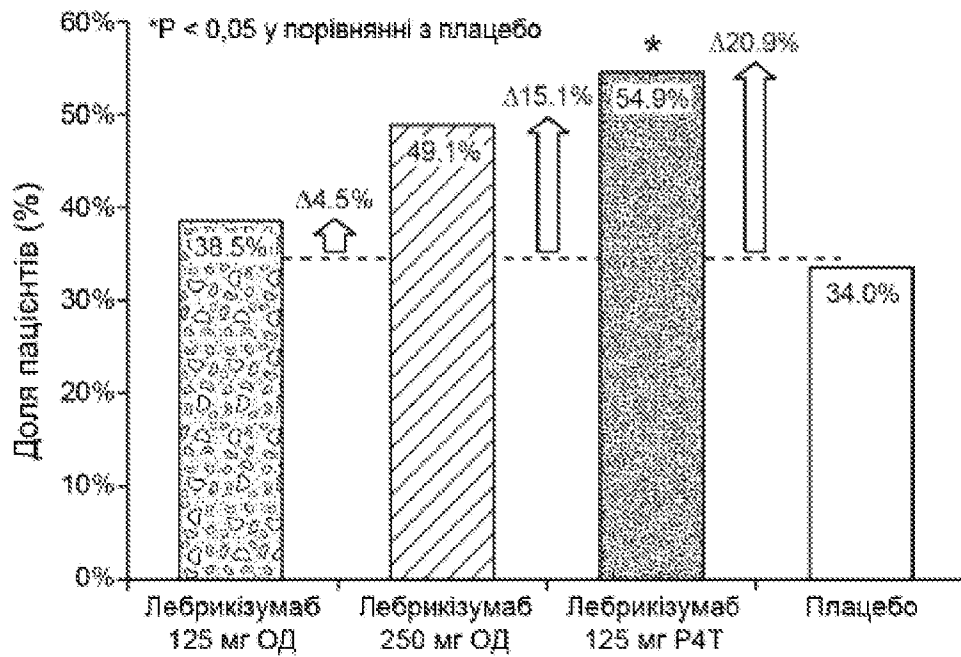
Фіг. 9



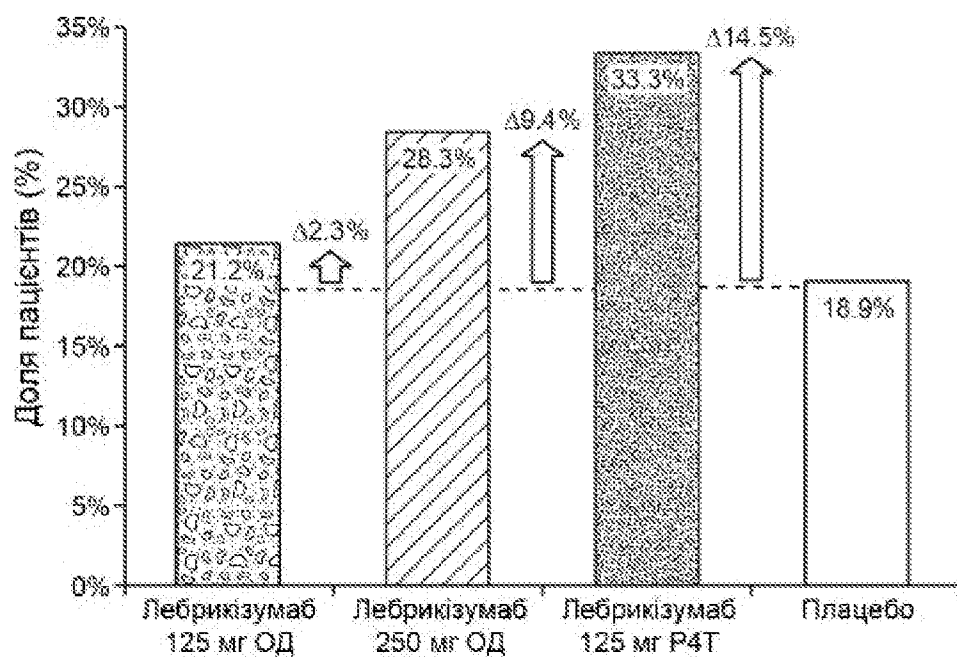
Фіг. 10



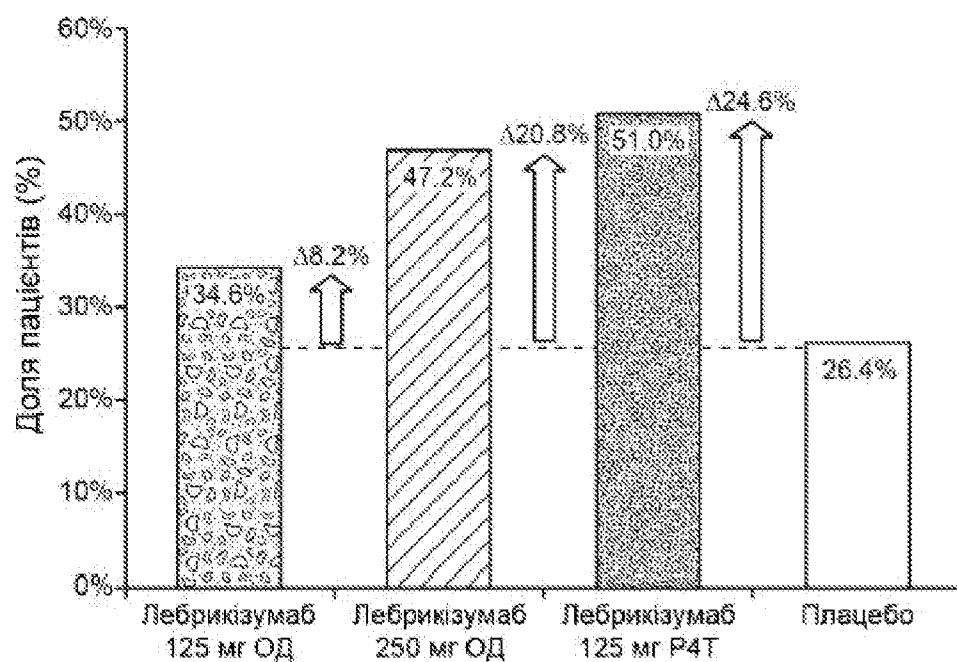
Фіг. 11А



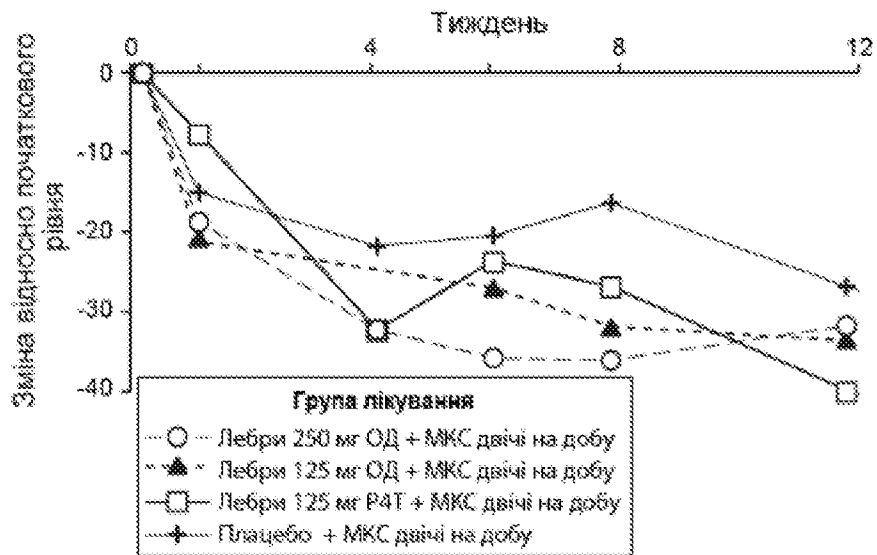
Фіг. 11В



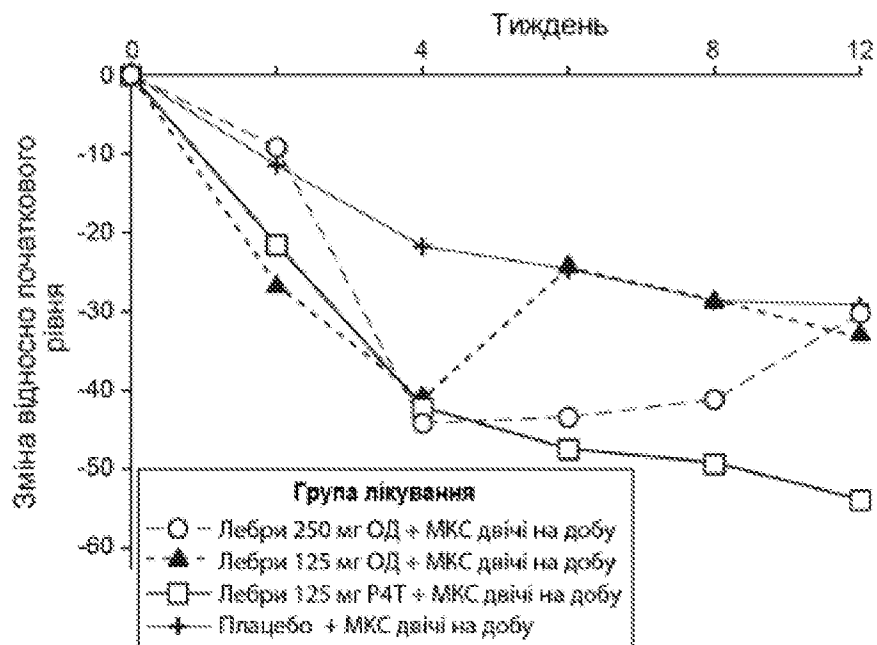
Фіг. 11С



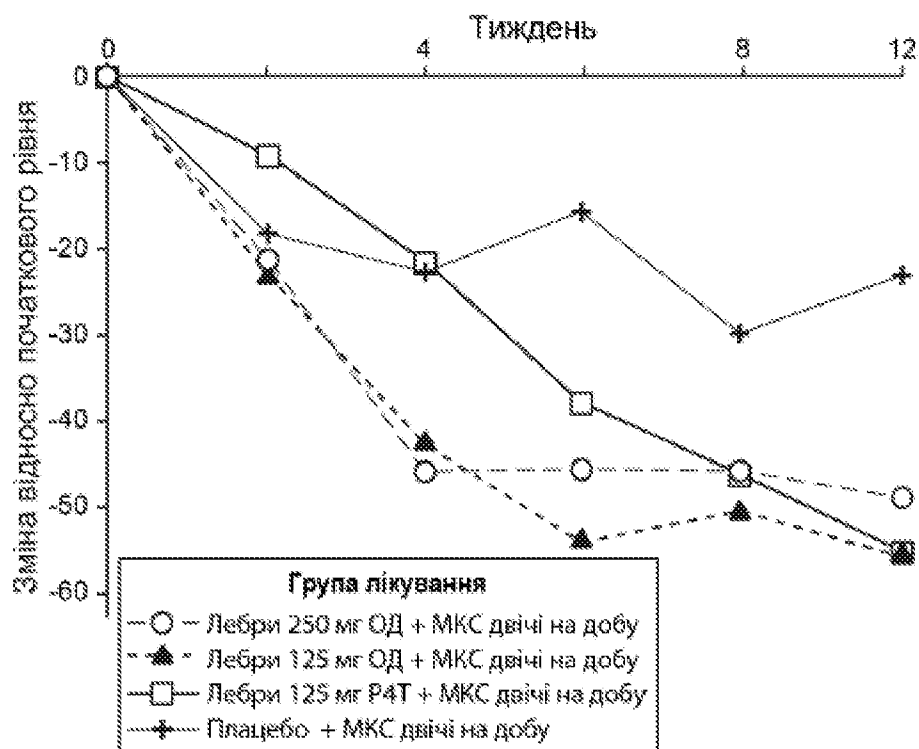
Фіг. 11D



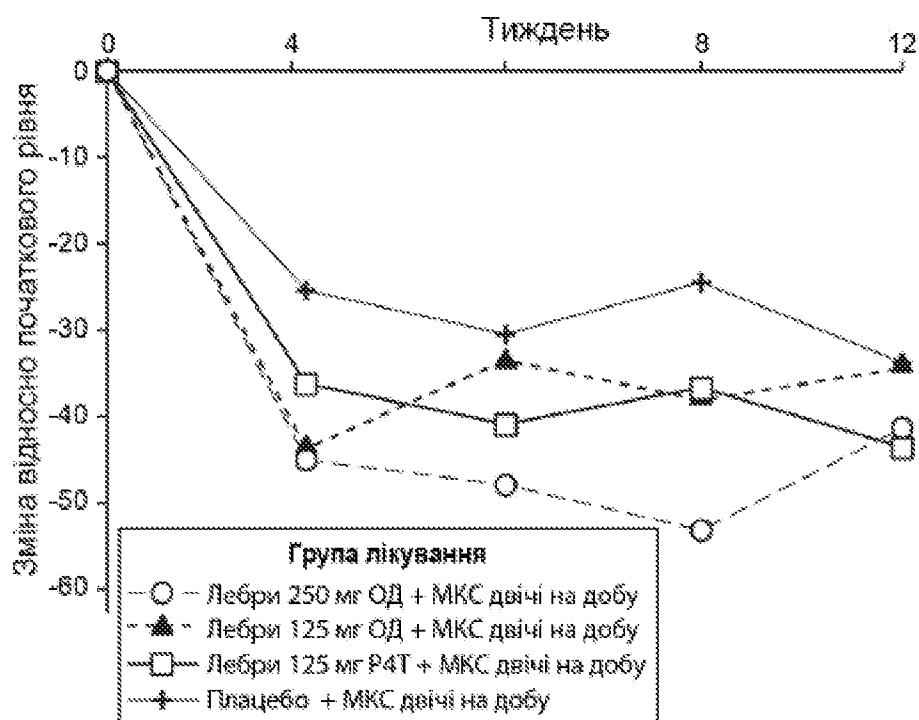
Фіг. 12А



Фіг. 12В



Фіг. 12С



Фіг. 12D