



(51) МПК
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 38/02 (2021.08); *A61P 17/00* (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019111921, 21.09.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.09.2017

Дата регистрации:
 16.11.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 22.09.2016 US 62/397,988;
 04.01.2017 US 62/442,083;
 09.01.2017 US 62/443,819;
 13.01.2017 US 62/445,774;
 15.06.2017 US 62/519,896;
 18.08.2017 EP 17306081.5

(43) Дата публикации заявки: 22.10.2020 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 16.11.2021 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 22.04.2019

(86) Заявка РСТ:
 US 2017/052772 (21.09.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2018/057776 (29.03.2018)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

РЕЙДИН, Аллен (US),
 ГРЭХЕМ, Нейл (US),
 ЭКИНЛЕЙД, Боланле (US),
 ПИРОЦЦИ, Джанлука (FR),
 СУНЬ, Син (FR),
 ХАЛТИШ, Томас (FR),
 ШЬЮМЕЛ, Брэд С. (US),
 БАНСАЛ, Ашиш (US)

(73) Патентообладатель(и):

РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЫЮТИКАЛЗ,
 ИНК. (US),
 САНОФИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ (FR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: SIMPSON EL et al. Dupilumab
 therapy provides clinically meaningful
 improvement in patient-reported outcomes
 (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-
 controlled, clinical trial in adult patients with
 moderate to severe atopic dermatitis (AD). J Am
 Acad Dermatol, 2016 Sep; 75(3), p.506-515, Epub
 2016 Jun 4. WO 2015006571 A1, 15.01.2015.
 SIMPSON EL (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ
 ИНГИБИТОРА IL-4R

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области
 медицины, а именно к иммунологии и
 дерматологии, и предназначена для уменьшения
 зуда и лечения атопического дерматита (АтД).
 Способ уменьшения зуда, или лечения
 атопического дерматита (АтД), или улучшения

по меньшей мере одного АтД-ассоциированного
 показателя включает (а) отбор пациента,
 имеющего умеренный/тяжелый АтД и
 являющегося кандидатом на системную терапию,
 где пациент имеет в анамнезе случай
 ненадлежащего ответа или непереносимости

RU 2759630 C2

RU 2759630 C2

R U
2 7 5 9 6 3 0 C 2

системного иммунодепрессанта и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована; и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей ингибитор рецептора интерлейкина-4 (IL-4R). Ингибитор IL-4R представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4R. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом воплощении обеспечивается применение указанного ингибитора IL-4R при уменьшении зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшении по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с

умеренным/тяжелым АтД и являющегося кандидатом на системную терапию. В другом воплощении представлено применение ингибитора IL-4R при изготовлении лекарственного средства для уменьшения зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с умеренным/тяжелым АтД и являющегося кандидатом на системную терапию. Также представлено применение фармацевтической композиции для уменьшения зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с умеренным/тяжелым АтД и являющегося кандидатом на системную терапию, где пациент имеет случай ненадлежащего ответа или непереносимости системного иммунодепрессанта и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована, где композиция включает терапевтически эффективное количество указанного ингибитора IL-4R. Использование группы изобретений позволяет повысить эффективность лечения атопического дерматита. 4 н. и 31 з.п. ф-лы, 10 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol., 2016 Mar, 74(3), p.491-8. BECK LA et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med., 2014, 371(2), p.130-9. TSIANAKAS A et al. Dupilumab: a milestone in the treatment of atopic dermatitis. Lancet, 2016 Jan 2, 387(10013), p.4-5. THACI D et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet, 2016 Jan 2, 387(10013), p.40-52.

R U
2 7 5 9 6 3 0 C 2

R U
2 7 5 9 6 3 0 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 759 630⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 38/02 (2021.08); A61P 17/00 (2021.08)

(21)(22) Application: 2019111921, 21.09.2017

(24) Effective date for property rights:
21.09.2017

Registration date:
16.11.2021

Priority:

(30) Convention priority:
22.09.2016 US 62/397,988;
04.01.2017 US 62/442,083;
09.01.2017 US 62/443,819;
13.01.2017 US 62/445,774;
15.06.2017 US 62/519,896;
18.08.2017 EP 17306081.5

(43) Application published: 22.10.2020 Bull. № 30

(45) Date of publication: 16.11.2021 Bull. № 32

(85) Commencement of national phase: 22.04.2019

(86) PCT application:
US 2017/052772 (21.09.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/057776 (29.03.2018)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(54) METHODS FOR TREATING SEVERE ATOPIC DERMATITIS BY ADMINISTERING AN IL-4R INHIBITOR

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine, namely immunology and dermatology, and is intended for reducing itching and treating atopic dermatitis (AtD). The method for reducing itching, or treating atopic dermatitis (AtD), or improving at least one AtD-associated indicator includes (a) selecting a patient with moderate/severe AtD, who

(72) Inventor(s):

RADIN, Allen (US),
GRAHAM, Neil (US),
AKINLADE, Bolanle (US),
PIROZZI, Gianluca (FR),
SUN, Xing (FR),
HULTSCH, Thomas (FR),
SHUMEL, Brad S. (US),
BANSAL, Ashish (US)

(73) Proprietor(s):

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(US),
SANOFI BIOTECHNOLOGY (FR)

R U
2 7 5 9 6 3 0 C 2

is a candidate for systemic therapy, wherein the patient has a history of inappropriate response or intolerance to a systemic immunosuppressive agent and/or wherein the therapy with a systemic immunosuppressive agent is not recommended; and (b) administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition including an interleukin-4 receptor (IL-4R) inhibitor to the patient. The IL-4R inhibitor

R U 2 7 5 9 6 3 0 C 2

constitutes an antibody or an antigen-binding fragment thereof, binding IL-4R. The antibody or the antigen-binding fragment thereof include three HCDR areas (HCDR1, HCDR2 and HCDR3) and three LCDR areas (LCDR1, LCDR2 and LCDR3), wherein HCDR1 includes the amino acid sequence SEQ ID NO: 3; HCDR2 includes the amino acid sequence SEQ ID NO: 4; HCDR3 includes the amino acid sequence SEQ ID NO: 5; LCDR1 includes the amino acid sequence SEQ ID NO: 6; LCDR2 includes the amino acid sequence SEQ ID NO: 7 and LCDR3 includes the amino acid sequence SEQ ID NO:8. In another implementation, an application of the described IL-4R inhibitor in reducing itching, or treatig atopic dermatitis (AtD), or improving at least one AtD-associated indicator in a patient with moderate/severe AtD, who is a candidate for systemic therapy, is provided. in another implementation. an application of the IL-4R inhibitor in production of a medicinal product for reducing itching, or treating

atopic dermatitis (AtD), or improving at least one AtD-associated indicator in a patient with moderate/severe AtD, and who is a candidate for systemic therapy, is provided. Also presented is an application of a pharmaceutical composition for reducing itching, or treating atopic dermatitis (AtD), or improving at least one AtD-associated indicator in a patient with moderate/severe AtD, who is a candidate for systemic therapy, wherein the patient has had an event of inappropriate response or intolerance to a systemic immunosuppressive agent and/or wherein therapy with a systemic immunosuppressive agent is not recommended, wherein the composition includes a therapeutically effective amount of the described IL-4R inhibitor.

EFFECT: use of the group of inventions provides a possibility of increasing the effectiveness of treatment of atopic dermatitis.

35 cl, 10 tbl, 8 ex

R U 2 7 5 9 6 3 0 C 2

ЗАЯВЛЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[001] Изобретение содержит Список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим полностью включен посредством отсылки. Указанная ASCII копия, созданная 11 сентября 2017 года, названа

5 SequenceList_29.TXT и имеет размер 10,9 килобайтов.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к способам лечения атопического дерматита. В частности, изобретение относится к введению ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R) нуждающемуся в этом субъекту.

10 **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[003] Атопический дерматит (АтД) - хроническое/рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризуемое интенсивным пруритом (т.е. зудом), ксерозом (сухостью кожи) и экзематозными поражениями, проявления которых включают эритему, инфильтрацию/образование папул, серозные выделения с образование корок, 15 экскориации и лихенификацию. Это часто связано с другими атопическими нарушениями, такими как аллергический ринит и астма. Тяжелое заболевание может часто приводить к потере трудоспособности из-за нескольких факторов: большие психологические проблемы, серьезное нарушение сна и ухудшение качества жизни (QOL), которые приводят к высокой социально-экономической нагрузке. По некоторым оценкам от 2 20 до 10% взрослых страдают АтД (Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358:1483-94).

[004] На патофизиологию АтД влияет комплексное взаимодействие воспаления, факторов внешней среды, генетики и нарушения барьерной функции кожи.

[005] АтД является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи в детском возрасте (Illi et al 2004, J. Allergy Clin. Immunol. 113: 925-31). Болезнь 25 обычно проявляется у младенцев и детей, но может сохраняться или начинаться в зрелом возрасте (Kay et al 1994, J. Am. Acad. Dermatol. 30: 35-9). Болезнь поражает 15-30% детей и 2-10% взрослых в развитых странах (Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358: 1483-94). Международное исследование I Фазы астмы и аллергий у детей выявило показатель заболеваемости в течение 1-летнего периода до 20% в Австралии, Англии и Скандинавии 30 (Williams et al 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 103: 125-38). Часто АтД является первой стадией атопического марша (прогрессии от одного атопического заболевания в другое). Приблизительно у 60% больных АтД присутствует сопутствующая астма или аллергический ринит или пищевая аллергия (Hong et al 2012, Envt. Health Toxicol. 27: e2012006).

[006] Топические кортикостероиды (ТКС) являются в подавляющем большинстве случаев наиболее часто назначаемым классом препаратов у больных АтД. Однако длительное применение ТКС не рекомендуется из-за риска атрофии кожи, диспигментации, угревидной сыпи, а также риска, связанного с системной абсорбцией (например, воздействие на гипоталамо-гипофизарную ось, болезнь Кушинга и т.д.).

40 Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) в целом эффективны и безопасны при кратковременном лечении, однако риск возникновения злокачественных новообразований кожи и повышенный риск возникновения лимфом побудили регулирующие органы требовать предоставления предупреждений относительно долговременной безопасности наружного применения такролимуса и пимекролимуса 45 в их инструкции по применению. Многократное применение какой-либо наружной терапии в течение длительного периода времени или на больших площадях тела также приводит к снижению соблюдения пациентом схемы лечения. Антигистаминные средства первого поколения широко назначают для неотложного симптоматического лечения

зуда, хотя их эффективность ограничена и в основном связана с их седативным действием. Пероральные иммунодепрессанты (Schmitt et al 2007, JEADV 21: 606-619) и глюкокортикоиды эффективны, но иногда связаны с тяжелой токсичностью и побочным действием, что ограничивает их применение короткими курсами и/или периодической терапией. Ни одно средство для системного применения не одобрено в лечении АтД у детей. Все системные средства используются не по утвержденным показаниям (циклоспорин, метотрексат, имуран, миофенолата мофетил, системные кортикоиды) и не имеют достаточной доказательной базы применения. Все эти средства обладают широким иммунодепрессивным действием, что может послужить причиной возникновения у пациентов серьезных инфекций и повышенного риска злокачественных новообразований в случае длительного применения. Другие значимые побочные действия, зарегистрированные у этих средств, включают гастрит, замедление роста, диабет, увеличение веса, артериальную гипертензию, остеопороз и угнетение функции надпочечников (кортикоиды), нефротоксичность, гипертензию, трепор, гипертрихоз, головную боль, гиперплазию десен (циклоспорин), желудочно-кишечные расстройства, язвенный стоматит, миелосупрессию, гепатотоксичность и легочный фиброз (метотрексат), реакции гиперчувствительности, повышение уровня ферментов печени и лейкопению (азатиоприн).

[007] Циклоспорин А (ЦсА), применяемое в настоящее время средство для терапии

тяжелого АтД в некоторых регионах, является мощным иммунодепрессантом, воздействующим на гуморальные и клеточные иммунные ответы. Это приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям и ослаблению иммунного надзора за раковыми опухолями. Другие часто наблюдаемые токсические явления включают артериальную гипертензию и нарушение функции почек и печени. Кроме того, ЦсА взаимодействует с другими часто применяемыми лекарственными средствами, потенциально влияя на их метаболизм и действие. Болезнь у пациентов часто возобновляется при прекращении лечения, особенно после применения системных глюкокортикоидов (Schmitt et al 2009, Brit J Dermatol journal compilation: 1-8, Schram 2012, Allergy 67:99-106, Akhavan 2008, Semin Cutan Med Surg 2008; 27:151-155). Биологические средства, включающие ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО) (например, инфликсимаб, этанерцепт), ингибиторы IgE (например, омализумаб), ингибиторы IL-5 (например, меполизумаб) и ингибиторы CD11a (например, эфализумаб) обычно были неэффективными в клинических исследованиях. Поэтому в медицине существует значимая неудовлетворенная потребность в альтернативном лечении АтД, в особенности тяжелого АтД, у больных, которые являются кандидатами для применения системной терапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения предложены способы лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести симптома атопического дерматита (АтД), включая умеренный/тяжелый АтД и тяжелый АтД. Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способам лечения пациентов с тяжелым АтД, который устойчив к лечению или не поддается достаточному контролю с применением системной терапии (включающей системный иммунодепрессант). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы лечения пациентов с тяжелым АтД, который не поддается контролю, несмотря на лечение системным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы лечения пациентов с тяжелой формой АтД, у которых лечение системным терапевтическим средством (например, системным

иммунодепрессантом) не рекомендовано по медицинским показаниям. Способы согласно настоящему изобретению включают введение субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, одной или более доз фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R). В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в виде монотерапии. В других вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в комбинации с топической терапией (такой как топический кортикостероид или топический ингибитор кальциневрина).

[009] В некоторых вариантах осуществления системное терапевтическое средство является иммунодепрессантом, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, метотрексата, микофефолата мофетила, имурана, перорального кортикостероида и интерферона-гамма.

[010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы лечения тяжелого АтД или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента, включающие введение фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который связывает IL-4R, и определение улучшения АтД-ассоциированного показателя. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора IL-4R приводит к улучшению одного или более АтД-ассоциированных показателей, выбранных из группы, состоящей из Общей оценки исследователем (IGA); Площади поверхности тела, пораженной атопическим дерматитом (BSA); Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI); Оценки атопического дерматита (SCORAD); 5-D шкалы оценки зуда; и Числовой оценочной шкалы зуда (NRS). В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора IL-4R приводит к улучшению по меньшей мере одного оцениваемого пациентом результата лечения, выбранного из группы, состоящей из Общей оценки симптомов пациентом (GISS), Пациент-ориентированной оценки экземы (POEM), оцениваемой пациентами Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и заполняемого пациентами опросника Дерматологического индекса качества жизни (DLQI).

[011] Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с тяжелым АтД или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с АтД, где пациент имеет признак или выбран на основе признака, выбранного из группы, состоящей из следующего: (i) пациент имеет исходную оценку IGA=4; (ii) пациент имеет исходную оценку IGA \geq 3; (iii) пациент является кандидатом на системную терапию; (iv) пациент имеет заболевание, которое не поддается контролю с применением топической терапии АтД; (v) пациент имеет задокументированный случай ненадлежащего ответа на топическую терапию АтД, или ему не показана топическая терапия из-за нежелательных побочных эффектов или риска для безопасности; (vi) пациент ранее подвергался лечению или процедуре, выбранным из группы, состоящей из топического кортикостероида, топического ингибитора кальциневрина, антигистаминного средства, эмолиента, дерматологического терапевтического средства, системного глюокортикоида, нестероидного системного иммунодепрессанта, циклоспорина А, имурана, ультрафиолетовой (УФ) терапии и фототерапии; и (vii) пациент имеет сопутствующее заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из пищевой аллергии, астмы, сезонной аллергии, аллергического ринита, аллергии на домашнюю пыль и аллергического конъюнктивита. Способы согласно данному аспекту включают введение фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество ингибитора IL-4R, нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к одному

или более следующим эффектам: (а) более чем 70% снижение относительно исходного значения оценки EASI; (б) более чем 50% снижение относительно исходного значения NRS зуда с недели 2 после введения первой дозы; (с) снижение≥4 балла относительно исходного значения NRS зуда с недели 2 после введения первой дозы; (д) пациент

5 достигает IGA 0 или 1 ("чистая кожа" или "почти чистая кожа") со снижением≥2 балла относительно исходного значения по шкале IGA от 0 до 4; (е) улучшение качества жизни пациента. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в комбинации с топической терапией (такой как топический кортикостероид или топический ингибитор

10 кальциневрина).

[012] Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены способы

лечения или уменьшения зуда у пациента с тяжелым АтД, где пациент является кандидатом на системную терапию. Способы согласно данным аспектам включают

отбор пациента, у которого диагностирован тяжелый АтД, где пациент устойчив,

15 ненадлежащим образом отвечает или не переносит системный иммунодепрессант; и введение нуждающемуся в этом пациенту одной или более доз ингибитора IL-4R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в комбинации с топической

20 терапией (такой как топический кортикостероид или топический ингибитор кальциневрина). В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора IL-4R приводит более чем к 70% снижению относительно исходного значения оценки EASI, более чем к 50% снижению относительно исходного значения NRS зуда, снижению≥4 балла относительно исходного значения NRS зуда и/или снижению≥2 балла

относительно исходного значения по шкале IGA от 0 до 4.

25 [013] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение включает способы лечения пациента с тяжелым АтД. Способы согласно данным аспектам включают отбор пациента с тяжелым АтД, где пациент ранее проходил лечение терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, ингибитора IgE, ингибитора ФНО-альфа, ингибитора CD11a, ингибитора CD20, антибиотика, ингибитора IL-4R (например, антитела против IL-4R, такого как дупилумаб), системного иммунодепрессанта, топического кортикостероида, перорального кортикостероида, ингибитора кальциневрина и фототерапии; и введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

[014] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает

35 способы снижения зависимости от топических кортикостероидов (ТКС) у пациента с тяжелым АтД, включающие введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых других вариантах осуществления ТКС средней активности или высокой активности параллельно вводят с ингибитором IL-4R. В одном другом варианте осуществления количества ТКС постепенно уменьшают по 40 меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% при введении первой дозы ингибитора IL-4R.

[015] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение включает способы уменьшения рецидивов или обострений АтД, включающие отбор пациента с тяжелым АтД и введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

45 В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рефрактерный АтД или рецидив после терапии системным терапевтическим средством (например, системным иммунодепрессантом).

[016] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение включает способы

лечения АтД или уменьшения зуда, или улучшения АтД-ассоциированного показателя, где способы включают отбор пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где пациент ранее проходил лечение больше 5 недель назад, больше 8 недель назад, больше 13 недель назад или больше 20 недель назад ингибитором IL-4R (например, антителом 5 против IL-4R, таким как дупилумаб), и повторное лечение нуждающегося в этом пациента одной или более дозами ингибитора IL-4R, где повторное лечение приводит больше чем к 70% снижению относительно исходного значения оценки EASI, больше чем к 50% снижению относительно исходного значения NRS зуда, снижению≥4 балла относительно исходного значения NRS зуда и/или снижению≥2 балла относительно 10 исходного значения по шкале IGA от 0 до 4. В некоторых вариантах осуществления каждой дозы ингибитора IL-4R включает приблизительно 50-600 мг, и ее вводят через 1, 2, 3 или 4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[017] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение включает способы 15 лечения АтД или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с АтД, где способы включают: (a) отбор пациента с АтД, где пациент имеет признак, выбранный из группы, состоящей из следующего: (i) пациент имеет исходную оценку IGA=4; (ii) пациент имеет исходную оценку IGA≥3; (iii) возраст пациента составляет от 6 до 18 лет; (iv) пациент имеет заболевание, которое не поддается контролю топической терапией АтД; (v) пациент имеет задокументированный случай 20 ненадлежащего ответа на топическую терапию АтД или топическая терапия ему не показана из-за нежелательных побочных эффектов или риска для безопасности; (vi) пациент ранее проходил лечение с применением терапии или процедуры, выбранных из группы, состоящей из топического кортико стероида, топического ингибитора кальциневрина, антигистаминного средства, эмолиента, дерматологического 25 терапевтического средства, системного глюкокортикоида, нестериоидного системного иммунодепрессанта, циклоспорина А, имурана, УФ-терапии и фототерапии; и (vii) пациент имеет сопутствующее заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из пищевой аллергии, астмы, сезонной аллергии, аллергического ринита, аллергии на домашнюю пыль и аллергического конъюнктивита; и (b) введение одной 30 или более доз терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления каждая доза ингибитора IL-4R включает 1, 2, 3, 4 или 5 мг/кг массы тела пациента, при этом каждую дозу вводят через 1-4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[018] Согласно некоторым вариантам осуществления способы настоящего

изобретения включают введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают введение от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг ингибитора IL-4R в качестве начальной дозы, с последующим введением одной или более вторичных доз, при этом каждая вторичная доза включает 25-400 мг ингибитора 35 IL-4R. В некоторых вариантах осуществления начальная доза и каждая из одной или более вторичных доз включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг ингибитора IL-4R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в начальной дозе 600 мг, с последующим введением одной или более вторичных доз, где каждая вторичная доза включает 300 мг. Согласно данному аспекту изобретения 40 ингибитор IL-4R могут вводить субъекту с частотой введения, например, один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В одном варианте осуществления каждую вторичную дозу вводят через 1 неделю после непосредственно предшествующей дозы. В одном варианте осуществления каждую 45

вторичную дозу вводят через 2 недели после непосредственно предшествующей дозы. В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают введение ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом субъекту, где ингибитор IL-4R включает приблизительно 1-10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах

5 осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят одну или более доз ингибитора IL-4R, где каждая доза включает 1, 2, 4, 5 или 10 мг/кг массы тела субъекта, и где каждую дозу вводят через 1-4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[019] Примеры ингибиторов IL-4R, которые могут применяться в рамках способов настоящего изобретения, включают, например, низкомолекулярные химические 10 ингибиторы IL-4R или его лиганды (IL-4 и/или IL-13), или биологические средства, которые направленно взаимодействуют с IL-4R или его лигандами. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором IL-4R является антигенсвязывающий белок (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент), который связывает IL-4Ra цепь и блокирует сигнализацию IL-4, IL-13 или IL-4 и IL-13. В одном варианте 15 осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают IL-4R, включают определяющие комплементарность области (CDR-области) в паре последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR)/вариабельной области легкой цепи (LCVR) SEQ ID NO: 1/2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают CDR тяжелой цепи (HCDR1), 20 имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HCDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HCDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, CDR легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, LCDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и LCDR3, имеющую аминокислотную 25 последовательность SEQ ID NO:8. Один такой тип антигенсвязывающего белка, который может применяться в рамках способов настоящего изобретения, является антителом против IL-4Ra, таким как дупилумаб.

[020] В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят субъекту подкожно, внутривенно или внутрибрюшинно.

[021] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено 30 применение ингибитора IL-4R изобретения при производстве лекарственного средства для лечения умеренного/тяжелого или тяжелого АтД или уменьшения зуда у пациента, где пациент является кандидатом на системную терапию (например, системным иммунодепрессантом). В некоторых вариантах осуществления пациент устойчив или 35 не переносит системную терапию, или системная терапия ему не показана из-за рисков для безопасности и здоровья в сочетании с недостаточной эффективностью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибитора IL-4R согласно изобретению при производстве лекарственного средства для снижения зависимости от топических кортикоステроидов у пациента с тяжелым АтД. В некоторых 40 вариантах осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибитора IL-4R в способе лечения тяжелого АтД или уменьшения зуда у пациента с тяжелым АтД, где ингибитор IL-4R вводят нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибитора IL-4R в способе снижения зависимости от топических кортикостероидов у субъекта с 45 тяжелым АтД, где ингибитор IL-4R вводят нуждающемуся в этом субъекту.

[022] Другие варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из обзора следующего подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[023] Прежде чем будет описано настоящее изобретение, следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и условиями эксперимента, поскольку такие способы и условия могут изменяться. Также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология

5 предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[024] Если не определено иначе, все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно известно
10 специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение.

Используемый в настоящем документе термин "приблизительно" при использовании в отношении конкретного приведенного числового значения означает, что значение может отличаться от приведенного значения не более чем на 1%. Например, при использовании в настоящем документе выражение "приблизительно 100" включает в
15 себя 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т.д.).

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "лечение" и тому подобные означают облегчать симптомы, устранивать причину симптомов временно или на постоянной основе, либо предотвращать или замедлять возникновение симптомов указанного нарушения или состояния.

20 [025] Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться при практическом осуществлении настоящего изобретения, далее описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, указанные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

25 Способы лечения тяжелого атопического дерматита

[026] Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, включающей ингибитор IL-4R. При использовании в настоящем документе выражение "нуждающийся в этом субъект" означает человека или не относящееся к человеку животное, которые демонстрируют наличие одного или более симптомов или признаков атопического дерматита, и/или у которых был диагностирован атопический дерматит.

30 [027] "Атопический дерматит" (АтД) при использовании в настоящем документе означает воспалительное заболевание кожи, характеризуемое интенсивным зудом (например, тяжелым зудом) и шелушающимися и сухими экзематозными поражениями. Термин "атопический дерматит" включает, без ограничения перечисленным, АтД, вызванный или связанный с дисфункцией эпидермального барьера, аллергией (например, аллергией на некоторые продукты питания, пыльцу, плесень, пылевого клеща, животных и т.д.), радиоактивным облучением и/или астмой. Настоящее изобретение охватывает способы лечения пациентов с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД. При

40 использовании в настоящем документе "умеренный/тяжелый АтД" характеризуется сильно зудящими, широко распространенными поражениями кожи, которые часто осложняются персистирующими бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями. Умеренный/тяжелый АтД также включает хронический АтД у пациентов. Во многих случаях хронические поражения включают утолщенные бляшки на коже,

45 лихенификацию и фиброзные папулы. У пациентов, пораженных умеренным/тяжелым АтД, также, как правило, поражено больше 20% кожи тела, или 10% площади кожи в дополнение к поражению глаз, рук и складок тела. Также считают, что умеренный/тяжелый АтД присутствует у больных, которым требуется частое лечение топическими

кортикостероидами. Также можно говорить, что пациент имеет умеренный/тяжелый АтД, если пациент резистентен или не поддается лечению топическим кортикостероидом или ингибитором кальциневрина.

[028] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления термин "субъект, нуждающийся в этом" относится к больным тяжелой формой АтД. При использовании в настоящем документе термин "тяжелый АтД" относится к хроническому рецидивирующему АтД, который не поддается лечению ТКС средней активности и высокой активности и/или иммунодепрессантной терапией. Тяжелая форма АтД также характеризуется хроническими интенсивно зудящими поражениями, затрагивающими более 20% площади поверхности тела. В некоторых вариантах осуществления данный термин относится к хроническому АтД в соответствии с критериями Эйхенфилда (Eichenfield et al 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351), при котором показано лечение сильнодействующими топическими кортикостероидами (ТКС). В некоторых вариантах осуществления термин включает больных хроническим АтД, которые резистентны к лечению системными кортикостероидами и/или нестероидными иммунодепрессантами. У больного тяжелой формой АтД также могут наблюдаться частые обострения или рецидивы заболевания. В некоторых вариантах осуществления термин "тяжелый АтД" относится к пациентам с Общей оценкой исследователем (IGA) 4.

[029] При использовании в настоящем документе "рецидив", также называемый "обострением", относится к увеличению признаков и/или симптомов, приводящих к повышению интенсивности терапии, которое может быть увеличением дозы иммунодепрессантной терапии (например, циклоспорина А), переходом на более сильнодействующий класс ТКС или началом применения другого перорального иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы уменьшения числа рецидивов или обострений у пациента с тяжелым АтД, включающие введение терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

[030] В некоторых вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" включает субъектов, резистентных, неотвечающих или ненадлежащим образом отвечающих на лечение системным иммунодепрессантом. Настоящее изобретение включает способы лечения АтД у субъектов или пациентов, резистентных, неотвечающих или ненадлежащим образом отвечающих на лечение системным иммунодепрессантом. Термин "резистентный, неотвечающий или ненадлежащий образом отвечающий на системный иммунодепрессант" при использовании в настоящем документе относится к субъектам или пациентам с АтД, которые проходили лечение системным иммунодепрессантом, и у которых иммунодепрессант не оказал терапевтического действия. В некоторых вариантах осуществления термин относится к ненадлежащему соблюдению пациентом схемы лечения и/или к токсическим и побочным действиям и/или неэффективности применяемого иммунодепрессанта при снижении, облегчении или уменьшении симптомов АтД. В некоторых вариантах осуществления термин относится к пациентам, страдающим умеренным/тяжелым АтД или тяжелым АтД, которые не поддаются лечению системным иммунодепрессантом. В некоторых вариантах осуществления термин относится к больным АтД, у которых заболевание не поддается контролю, несмотря на лечение иммунодепрессантом. В некоторых вариантах осуществления пациенты, которые "резистентны, не отвечают или ненадлежащим образом отвечают на системный иммунодепрессант", могут не показать улучшения одного или более показателей, АтД-ассоциированных. Примеры АтД-ассоциированных показателей описаны в других частях настоящего документа.

Например, лечение системным иммунодепрессантом может не привести к уменьшению зуда или оценок Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) или Площади поверхности тела (BSA). В некоторых вариантах осуществления термин относится к пациентам с тяжелым АтД, которые проходили лечение системным иммунодепрессантом, но у которых после этого наблюдали рецидив и/или более интенсивные обострения АтД. В некоторых вариантах осуществления термин относится к пациентам с тяжелым АтД, которым иммунодепрессантная терапия не показана из-за рисков для безопасности и здоровья пациента в сочетании с недостаточной эффективностью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы лечения умеренного/тяжелого АтД или тяжелого АтД у пациентов, которые ранее проходили лечение системным иммунодепрессантом в течение ≥ 1 месяца и не показали уменьшение одного или более АтД-ассоциированных показателей. Например, настоящие способы могут применяться для лечения пациента с хроническим рецидивирующим АтД, который проходил лечение системным иммунодепрессантом и имеет оценку Площади поверхности тела (BSA) $\geq 10\%$ или Общую оценку исследователем (IGA) ≥ 3 .

[031] В некоторых вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" включает пациентов с тяжелым АтД, у которых заболевание не удается в достаточной степени контролировать с помощью ТКС, которые не поддаются надлежащему контролю или не переносят пероральный иммунодепрессант, или когда врач считает лечение иммунодепрессантом в текущей ситуации нежелательным, согласно следующему:

- (А) Не подвергался ранее воздействию иммунодепрессанта (в настоящее время не является кандидатом на такое лечение) по причине наличия следующего:
- Медицинских противопоказаний;
 - Аллергии на действующее вещество или вспомогательные вещества в иммунодепрессанте;
 - Использования сопутствующих лекарственных препаратов, запрещенных к применению с иммунодепрессантом; или
 - Повышенной чувствительности к вызванному иммунодепрессантом повреждению почек, повышенного риска тяжелых инфекций и т.д.

Или

(Б) Ранее подвергался воздействию иммунодепрессанта, и у которого применение иммунодепрессанта не следует продолжать или возобновлять по причине наличия следующего:

- Предыдущая непереносимость и/или неприемлемая токсичность
- Ненадлежащий ответ - определенный как рецидив АтД на иммунодепрессанте при снижении дозы с высокой дозы максимум в течение 6 недель (5 мг/кг/день) до поддерживающей дозы (2-3 мг/кг/день) или рецидив после поддерживающей дозы минимум в течение 3 месяцев. Рецидив определяют как увеличение признаков и/или симптомов, приводящих к повышению интенсивности терапии, которое может быть увеличением дозы иммунодепрессанта, переходом на ТКС более сильнодействующего класса или началом применения другого перорального иммунодепрессанта; или
- Необходимость применения иммунодепрессанта в дозах или в течение периодов, превышающих указанные в инструкции по применению.

[032] В некоторых вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" включает пациентов с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, которые являются кандидатами на системную терапию. При использовании в настоящем документе термин "системная терапия" относится к системно вводимым терапевтическим средствам (например, перорально вводимым кортикостероидам) и другим иммунодепрессантным

или иммуномодулирующим средствам. В рамках настоящего изобретения термин "системный иммунодепрессант" включает, без ограничения перечисленными, циклоспорин А, метотрексат, миофенолата мофетил, имурэн, системные или пероральные кортикостероиды и интерферон-гамма. В некоторых вариантах

- 5 осуществления термин также включает иммунобиологические средства, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF α) (например, антитело против TNF α , такое как инфликсимаб), ингибиторы CD11a (например, антитело против CD11a, такие как эфализумаб), ингибиторы IgE (например, омализумаб), ингибиторы CD20 (например, ритуксимаб). Системная терапия, включающая системные иммунодепрессанты, может
- 10 применяться для кратковременного лечения рецидивов или как временная мера для контроля заболевания, однако их применение ограничено значимыми побочными эффектами, например, замедлением роста у детей, синдромом Кушинга, артериальной гипертензией, нарушенной толерантностью к глюкозе, миопатией, остеонекрозом, глаукомой и катарактой. Применение системных иммунодепрессантов также несет
- 15 риск симптома отдачи, когда симптомы болезни могут значительно ухудшаться после прекращения лечения. В некоторых вариантах осуществления термины "системная терапия", "системное терапевтическое средство" и "системный иммунодепрессант" используются попаременно по всему тексту настоящего описания.

[033] В некоторых вариантах осуществления термин "субъект, нуждающийся в этом"

- 20 включает пациентов с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, которым вводили один или более ТКС в течение более 6 месяцев, более 1 года, более 2 лет, более чем приблизительно 5 лет, более чем приблизительно 7 лет или более чем приблизительно 10 лет, в дополнение к периодическому лечению иммунодепрессантом. В некоторых вариантах осуществления термин "субъект, нуждающийся в этом" включает пациентов
- 25 с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, которые ранее проходили лечение терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, ингибитора IgE, ингибитора ФНО-альфа, ингибитора CD11a, ингибитора CD20, ингибитора IL-4R (например, антитела против IL-4R, такого как дупилумаб), антибиотика, системного иммунодепрессанта, топического кортикоステроида,
- 30 перорального кортикоステроида, ингибитора кальциневрина и фототерапии. Пациентам может потребоваться свести к минимуму или исключить нежелательные побочные эффекты ТКС и/или иммунодепрессанта. Настоящее изобретение включает способы лечения умеренного/тяжелого или тяжелого АтД, включающие введение ингибитора IL-4R одновременно с ТКС, где дозу регулируют для минимизации или предотвращения
- 35 побочных эффектов ТКС. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы уменьшения зависимости от ТКС у пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где способы включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R одновременно с сильнодействующим ТКС, где количество ТКС, применяемое пациентом, уменьшено приблизительно на 50% по сравнению с
- 40 пациентом, которому не вводили ингибитор IL-4R. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает способы уменьшения зависимости от ТКС у пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где способы включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R одновременно с сильнодействующим ТКС, где количество ТКС, применяемое пациентом, уменьшено
- 45 по меньшей мере на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% по сравнению с количеством, применяемым пациентом до лечения ингибитором IL-4R. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора IL-4R и ТКС приводит к аддитивной или синергической активности при лечении АтД по

сравнению с монотерапией.

[034] Термин "ТКС" при использовании в настоящем документе включает топические кортикостероиды I группы, II группы, III группы и IV группы. Согласно Анатомо-терапевтической системе классификации Всемирной организации здравоохранения,

- 5 кортикостероиды подразделяют на слабоактивные (группа I), умеренно активные (Группа II) и активные (Группа III) и высокоактивные (Группа IV) в зависимости от их активности по сравнению с гидрокортизоном. ТКС IV группы (высокоактивные) до 600 раз более активные, чем гидрокортизон, и включают клобетазола пропионат и галциномонид. ТКС III группы (активные) в 50-100 раз более активные, чем гидрокортизон,
- 10 и включают, без ограничения перечисленными, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, дифлукортолона валерат, гидрокортизон-17-бутират, мометазона фуроат и метилпреднизолона ацепонат. ТКС II группы (умеренно активные) в 2-25 раз более активные, чем гидрокортизон, и включают, без ограничения перечисленными, клобетазона бутират и триамцинилолона ацетонид. ТКС I группы (слабоактивные)
- 15 включают гидрокортизон.

[035] Пациентам с тяжелым АтД для лечения АтД часто назначают ТКС средней активности или высокой активности. Такое лечение может длиться, например, в течение больше 2 месяцев, больше 3 месяцев, больше 4 месяцев, больше 5 месяцев или больше 6 месяцев. Из предшествующего уровня техники известно, что лечение ТКС приводит

- 20 к нежелательным побочным эффектам. В некоторых аспектах настоящее изобретение включает способы уменьшения применения ТКС или зависимости от ТКС и/или уменьшения нежелательных побочных эффектов ТКС у пациента с тяжелым АтД, где способы включают введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в
- 25 комбинации с ТКС средней активности или высокой активности, где вводимое количество ТКС постепенно уменьшают таким образом, что осуществляют лечение тяжелого АтД у пациента, и/или один или более АтД-ассоциированных показателей значимо улучшаются, а также сведены к минимуму или устраниены побочные эффекты и токсичность, связанные с применением ТКС. В некоторых вариантах осуществления
- 30 настоящего изобретение включает способы уменьшения или устранения риска отдачи при уменьшении дозы или прекращении приема иммунодепрессанта или ТКС, где способы включают отбор пациента с тяжелым АтД, заболевание которого не поддается контролю с применением базовой терапии и введением одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых других вариантах осуществления
- 35 пациенту первоначально вводят одну или более доз ингибитора IL-4R в комбинации с параллельно вводимой базовой терапией; с последующим постепенным снижением базовой терапии. В некоторых вариантах осуществления базовая терапия включает терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ТКС, ингибиторов кальциневрина, системного иммунодепрессанта и эмолиентов. В одном варианте
- 40 осуществления пациент с тяжелым АтД ранее проходил лечение системным иммунодепрессантом, где системным иммунодепрессантом является циклоспорин A. В некоторых вариантах осуществления количество базовой терапии уменьшено по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, на 40% или по меньшей мере на 50% по сравнению с пациентом, которому не вводят ингибитор IL-4R.

- 45 [036] Настоящее изобретение включает способы лечения тяжелого АтД путем улучшения одного или более связанных с атопическим дерматитом (АтД) показателей у нуждающегося в этом субъекта, где способы включают отбор пациента с тяжелым АтД, где пациент резистентен, ненадлежащим образом отвечает или не переносит

терапию системным иммунодепрессантом, и введение субъекту фармацевтической композиции, включающей ингибитор IL-4R. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, включающую ингибитор IL-4R, вводят в комбинации с активным ТКС.

5 [037] Примеры "АтД-ассоциированных показателей" включают: (а) Общую оценку исследователем (IGA); (б) Площадь поверхности тела, пораженной атопическим дерматитом (BSA); (с) Индекс площади поражения и тяжести экземы (EASI); (д) SCORAD; (е) 5-Д шкалу оценки зуда; и (ф) Числовую оценочную шкалу зуда (NRS). "Улучшение АтД-ассоциированного показателя" означает уменьшение относительно исходного

10 значения одного или более из IGA, BSA, EASI, SCORAD, 5-Д шкалы оценки зуда или NRS. При использовании в настоящем документе термин "исходного значения" в отношении АтД-ассоциированного показателя означает числовое значение АтД-ассоциированного показателя у субъекта до или во время введения фармацевтической композиции настоящего изобретения.

15 [038] Для определения, "улучшился" ли АтД-ассоциированный показатель, показатель определяют количественно до начала лечения и в одном или более моментах времени после введения фармацевтической композиции настоящего изобретения. Например, АтД-ассоциированный показатель может быть измерен в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, день 7, день 8, день 9, день 10, день 11, день 12, день 14, день 15, день 22,

20 день 25, день 29, день 36, день 43, день 50, день 57, день 64, день 71, день 85; или в конце недели 1, недели 2, недели 3, недели 4, недели 5, недели 6, недели 7, недели 8, недели 9, недели 10, недели 11, недели 12, недели 13, недели 14, недели 15, недели 16, недели 17, недели 18, недели 19, недели 20, недели 21, недели 22, недели 23, недели 24 или больше, после первоначального лечения фармацевтической композицией настоящего

25 изобретения. Различие между значением показателя в определенный момент времени после начала лечения и значением показателя до лечения используют для определения, было ли "улучшение" (например, снижение) АтД-ассоциированного показателя. АтД-ассоциированные показатели описаны в патентной публикации США US20140072583, полностью включенной в настоящий документ. В рамках настоящего изобретения

30 "нуждающийся в этом субъект" может включать, например, субъектов, которые до лечения демонстрируют (или демонстрировали) один или более АтД-ассоциированных показателей, такие как, например, повышенную оценку IGA, BSA, EASI, SCORAD, по 5D шкале зуда и/или NRS. Например, способы настоящего изобретения включают введение ингибитора IL-4R пациентам с $IGA \geq 3$ или ≥ 4 ; или BSA больше 10%.

35 [039] Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложены способы лечения умеренного/тяжелого или тяжелого АтД или уменьшения зуда или улучшения АтД-ассоциированного показателя, где способы включают: (1) отбор пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где пациент имеет признак, выбранный из группы, состоящей из следующего: (а) пациент имеет задокументированный случай

40 ненадлежащего ответа или непереносимость циклоспорина А (ЦсА); (б) пациент имеет исходную пиковую оценку зуда по шкале $NRS \geq 4$; (с) пациент имеет исходную оценку $IGA \geq 3$; (д) пациент имеет исходную оценку $IGA = 4$; и (е) пациент имеет сопутствующее заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из астмы, аллергического ринита, пищевой аллергии, аллергического конъюнктивита, крапивницы, аллергии и

45 аллергены, связанные с экологическими факторами; и (2) введение одной или более доз терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора IL-4R приводит к эффекту, выбранному из группы, состоящей из следующего: (i) уменьшение

относительно исходного значения больше чем на 70% оценки EASI; (ii) уменьшение относительно исходного значения приблизительно на 75% оценки EASI к Неделе 2 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (iii) уменьшение относительно исходного значения больше чем на 50% оценки по шкале зуда NRS к неделе 16 после введения 5 первой дозы ингибитора IL-4R; (iv) улучшение ≥4 балла пиковой оценки по шкале зуда NRS к неделе 2 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (v) улучшение на 2 балла оценки IGA к неделе 16 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (vi) уменьшение относительно исходного значения оценки IGA с достижением оценки IGA 0 или 1 к неделе 16 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (vii) уменьшение числа 10 рецидивов или обострений; и (viii) снижение процента пациентов с инфекциями кожи; и (vii) улучшение качества жизни, определенное, например, по опроснику Дерматологического индекса качества жизни (DLQI) или любому другому сообщаемому пациентами результату лечения, раскрытыму в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R является антителом против IL-4R или его 15 антигенсвязывающим фрагментом (таким как дупилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из топических кортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах осуществления каждая доза 20 ингибитора IL-4R включает 50-600 мг, и каждую дозу вводят через одну неделю или 2 недели после непосредственно предшествующей дозы. В одном варианте осуществления каждая доза против IL-4R антитела включает 300 мг, и каждую дозу вводят один раз в неделю или один раз в 2 недели. В некоторых определенных вариантах осуществления одна или более доз включают первую дозу, включающую 600 мг, с последующим 25 введением одной или более вторичных доз, где каждая вторичная доза включает 300 мг, и где каждую вторичную дозу вводят через 1 неделю или 2 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[040] Согласно одному аспекту настоящее изобретение включает способы лечения АтД или уменьшения зуда, или улучшения АтД-ассоциированного показателя у пациента 30 с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где пациент ранее проходил лечение ингибитором IL-4R (например, антителом против IL-4R, таким как дупилумаб). В некоторых вариантах осуществления пациент ранее проходил лечение дупилумабом больше 4 недель назад, больше 8 недель назад, больше 12 недель назад или больше 20 недель назад. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает 35 способы лечения умеренного/тяжелого или тяжелого АтД у пациентов, у которых предыдущее лечение ингибитором IL-4R было прервано больше 4 недель назад, больше 8 недель назад или больше 12 недель назад. Способы согласно данному аспекту включают повторное лечение нуждающегося в этом пациента ингибитором IL-4R, где повторное лечение включает введение одной или более доз ингибитора IL-4R, таким 40 образом, что осуществляется лечения заболевания у пациента, или улучшается по меньшей мере один АтД-ассоциированный показатель. В некоторых вариантах осуществления повторное лечение пациента приводит к больше чем 70% снижению относительно исходного значения оценки EASI и/или больше чем 50% снижению относительно исходного значения оценки по шкале зуда NRS при введении ингибитора 45 IL-4R.

[041] В некоторых вариантах осуществления способы согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения пациентов, у которых наблюдаются повышенные уровни одного или более АтД-ассоциированных биомаркеров (например,

IgE). АтД-ассоциированные биомаркеры описаны в патентной публикации США US 20140072583, полностью включенной в настоящий документ. Например, способы согласно настоящему изобретению включают введение ингибитора IL-4R пациентам с повышенными уровнями IgE или TARC, или периостина. В рамках настоящего

- 5 изобретения "пациент, нуждающийся в этом" может включать, например, субъектов, которые до лечения демонстрируют (или демонстрировали) повышенный уровень одного или более АтД-ассоциированных биомаркеров, таких как, например, IgE и/или TARC. В некоторых вариантах осуществления "субъект, нуждающийся в этом" может включать подгруппу в совокупности субъектов, которая в большей степени подвержена
- 10 АтД или может демонстрировать повышенный уровень АтД-ассоциированного биомаркера.

[042] В некоторых вариантах осуществления способы в настоящем документе могут применяться для лечения тяжелого АтД у детей возрастом ≤ 1 год. Например, настоящие способы могут применяться для лечения младенцев возрастом меньше 1 месяца, 15 возрастом 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или меньше 12 месяцев. В других вариантах осуществления настояще изобретение включает способы лечения детей и/или подростков возрастом ≤ 18 лет. Например, настоящие способы могут применяться для лечения детей или подростков возрастом меньше 17 лет, 16 лет, 15 лет, 14 лет, 13 лет, 20 12 лет, 11 лет, 10 лет, 9 лет, 8 лет, 7 лет, 6 лет, 5 лет, 4 лет, 3 лет или меньше 2 лет.

[043] Согласно некоторым аспектам настояще изобретение включает способы лечения умеренного/тяжелого или тяжелого атопического дерматита (АтД) или улучшения АтД-ассоциированного показателя, где способ включает: (a) отбор пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где пациент имеет признак, выбранный из 25 группы, состоящей из следующего: (i) пациент имеет исходную оценку IGA=4; (ii) пациент имеет исходную оценку IGA ≥ 3 ; (iii) возраст пациента составляет от 6 до 18 лет; (iv) пациент имеет заболевание, которое не поддается контролю топической терапией АтД; (v) пациент имеет задокументированный случай ненадлежащего ответа на топическую 30 терапию АтД, или топическая терапия ему не показана из-за нежелательных побочных эффектов или риска для безопасности; (vi) пациент ранее проходил лечение с применением терапии или процедуры, выбранной из группы, состоящей из топического кортикоステроида, топического ингибитора кальциневрина, антигистаминного средства, эмолиента, дерматологического терапевтического средства, системного глюкокортикоида, нестероидного системного иммунодепрессанта, циклоспорина A, 35 имурана, УФ-терапии и фототерапии; и (vii) пациент имеет сопутствующее заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из пищевой аллергии, астмы, сезонной аллергии, аллергического ринита, аллергии на домашнюю пыль и аллергического конъюнктивита; и (b) введение одной или более доз терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах 40 осуществления введение ингибитора IL-4R приводит к терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из: (i) больше чем 30% снижения относительно исходного значения оценки EASI к неделе 2 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (ii) больше чем 50% снижения относительно исходного значения оценки по шкале NRS зуда; и (iii) снижения относительно исходного значения оценки IGA с достижением 45 оценки IGA 0 или 1 к неделе 12 после введения первой дозы ингибитора IL-4R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-4R вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из топического кортикостеоида, топического ингибитора кальциневрина, антигистамина, эмолиента,

антибактериального терапевтического средства и терапевтического средства для лечения обструктивной болезни дыхательных путей, заболевания легких и/или аллергической реакции.

Ингибиторы рецептора интерлейкина-4

[044] Способы согласно настоящему изобретению включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, включающей ингибитор рецептора интерлейкина-4 (IL-4R). При использовании в настоящем документе "ингибитор IL-4R" (также именуемый в настоящем документе как "ингибитор IL-4R", "антагонист IL-4Ra", "блокатор IL-4R", "блокатор IL-4Ra" и т.д.) является любым средством, которое связывается или взаимодействует с IL-4Ra или лигандом IL-4R и ингибирует или ослабляет нормальную биологическую сигнальную функцию рецептора IL-4 1-го типа и/или 2-го типа. Человеческий IL-4Ra имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. Рецептор IL-4 1-го типа представляет собой димерный рецептор, включающий IL-4Ra-цепь и γ -цепь. Рецептор IL-4 2-го типа представляет собой димерный рецептор, включающий IL-4Ra-цепь и IL-13Ra1-цепь. Рецепторы IL-4 1-го типа взаимодействуют с IL-4 и стимулируются им, тогда как рецепторы IL-4 2-го типа взаимодействуют с IL-4 и IL-13 и стимулируются ими. Таким образом, ингибиторы IL-4R, которые могут применяться в способах согласно настоящему изобретению, могут функционировать, блокируя IL-4-опосредованную сигнализацию, IL-13-опосредованную сигнализацию или одновременно и IL-4-опосредованную, и IL-13-опосредованную сигнализацию. Ингибиторы IL-4R согласно настоящему изобретению, таким образом, могут препятствовать взаимодействию IL-4 и/или IL-13 с рецептором 1-го типа или 2-го типа.

[045] Неограничивающие примеры классов ингибиторов IL-4R включают низкомолекулярные ингибиторы IL-4R, аптамеры против IL-4R, ингибиторы IL-4R на основе пептидов (например, молекулы "пептил"), "рецептор-тела" (например, сконструированные молекулы, включающие в качестве своего компонента лигандсвязывающий домен IL-4R) и антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, которые специфично связывают человеческий IL-4Ra. При использовании в настоящем документе ингибиторы IL-4R также включают антигенсвязывающие белки, которые специфично связывают IL-4 и/или IL-13.

Антитела против IL-4Ra и их антигенсвязывающие фрагменты

[046] Согласно некоторым примерам осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-4R является антителом против IL-4Ra или его антигенсвязывающим фрагментом. Термин "антитело" при использовании в настоящем документе включает молекулы иммуноглобулина, включающие четыре полипептидных цепи - две тяжелых (H) цепи и две легких (L) цепи, связанные дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). В типичном антителе каждая тяжелая цепь включает вариабельную область тяжелой цепи (сокращенно именуемую в настоящем документе как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи включает три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь включает вариабельную область легкой цепи (сокращенно именуемую в настоящем документе как LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи включает один домен (CL1). V_H и V_L области могут быть дополнительно подразделены на гипервариабельные области, называемые определяющими комплементарность областями (CDR-областями), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR-областей и четырех FR-областей, расположенных от N-конца к C-концу в

следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления изобретения FR-области антитела против IL-4R (или его антигенсвязывающей части) могут быть идентичны человеческим последовательностям зародышевой линии или могут быть изменены естественным путем или искусственно.

5 Консенсусная аминокислотная последовательность может быть определена с помощью анализа двух или более выровненных CDR-областей.

[047] Термин "антитело" при использовании в настоящем документе также включает антигенсвязывающие фрагменты полноразмерных молекул антител. Термины "антигенсвязывающая часть" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и

10 т.п. при использовании в настоящем документе включают любой природный, полученный путем ферментативной обработки, синтетический или рекомбинантный полипептид или гликопротеин, который специфично связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полноразмерных молекул антител при использовании любых подходящих

15 стандартных методов, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные технологии генной инженерии, включающие манипуляцию и экспрессию ДНК, кодирующую вариабельные и, необязательно, константные домены антител. Такая ДНК известна и/или может быть легко получена, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включающих, например, фаговые библиотеки антител),

20 или может быть синтезирована. ДНК можно секвенировать и обрабатывать химически или с помощью методов молекулярной биологии, например, для расположения одного или более вариабельных и/или константных доменов в нужной конфигурации, или с целью введения кодонов, создания цистeinовых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т.д.

25 [048] Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')2-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) одноцепочечные Fv молекулы (scFv); (vi) dAb-фрагменты; и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенная определяющая

30 комплементарность область (CDR), такая как пептид CDR3), или ограниченный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как доменспецифичные антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленными доменами, химерные антитела, CDR-перевитые антитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, бивалентные нанотела и т.д.), малые модульные

35 иммунофармацевтические средства (SMIP) и вариабельные IgNAR домены акулы, также охвачены выражением "антигенсвязывающий фрагмент", используемым в настоящем документе.

[049] Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, включает по меньшей мере один вариабельный домен. Вариабельный домен может иметь любой размер или 40 аминокислотный состав и обычно включает по меньшей мере одну CDR, которая примыкает или находится в рамке считывания с одной или более каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, в которых V_H домен соединен с V_L доменом, V_H и V_L домены могут быть расположены друг относительно

45 друга в любой подходящей конфигурации. Например, вариабельная область может быть димерной и содержать V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L димеры. В альтернативе антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный V_H или V_L домен.

[050] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один вариабельный домен, ковалентно связанный по меньшей мере с одним константным доменом. Неограничивающие примеры конфигурации вариабельных и константных доменов, которые могут присутствовать в антигенсвязывающем фрагменте антитела согласно настоящему изобретению, включают: (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; и (xiv) V_L - C_L . В любой конфигурации вариабельных и константных доменов, включая любую из представленных выше примерных конфигураций, вариабельные и константные домены могут быть либо напрямую связаны друг с другом, либо могут быть связаны через полноразмерную шарнирную область или ее часть, или через линкерную область. Шарнирная область может состоять из по меньшей мере 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или больше) аминокислот, что приводит к гибкому или полугибкому соединению смежных вариабельных и/или константных доменов в одной полипептидной молекуле. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела согласно настоящему изобретению может включить гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) любой из конфигураций вариабельных и константных доменов, указанных выше, в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или более мономерными V_H или V_L доменами (например, через дисульфидную связь(и)).

[051] Термин "антитело" при использовании в настоящем документе также включает мультиспецифичные (например, биспецифичные) антитела. Мультиспецифичное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, включают по меньшей мере два разных вариабельных домена, где каждый вариабельный домен способен специфично связываться с отдельным антигеном или с определенных эпитопом на одном антигене. Любой формат мультиспецифичного антитела может быть адаптирован к применению в контексте антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела согласно настоящему изобретению при использовании стандартных методик, доступных из уровня техники. Например, настоящее изобретение включает способы, включающие применение биспецифичных антител, в которых одно плечо иммуноглобулина специфично к IL-4Ra или его фрагменту, а другое плечо иммуноглобулина специфично ко второй терапевтической мишени или конъюгировано с терапевтической молекулой. Примеры биспецифичных форматов, которые могут применяться в рамках настоящего изобретения, включают, без ограничения перечисленными, например, биспецифичные форматы на основе scFv или диател, слитые IgG-scFv конструкции, двойной вариабельный домен (DVD)-Ig, Квадруму, выступы-во-впадины, обычную легкую цепь (например, обычную легкую цепь с выступами-во-впадины и т.д.), CrossMab, CrossFab, (SEED)тело, лейциновую молнию, DuoBody, IgG1/IgG2, Fab двойного действия (DAF)- IgG и Mab^2 биспецифичные форматы (см., например, публикацию Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11, а также приведенные в ней ссылки по поводу обзора предыдущих форматов). Биспецифичные антитела также могут быть сконструированы при использовании конъюгирования пептида/нуклеиновой кислоты, например, в которых неприродные аминокислоты с ортональной химической реакционной способностью используются для получения сайт-специфических конъюгатов антител-олигонуклеотидов, которые затем самостоятельно собираются в мультимерные комплексы с определенным составом, валентностью и геометрией (см., например, Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]).

[052] Антитела, применяемые в способах настоящего изобретения, могут быть человеческими антителами. Термин "человеческое антитело" при использовании в настоящем документе включает антитела, вариабельные и константные области которых получены из человеческих иммуноглобулиновых последовательностей зародышевой линии. Человеческие антитела согласно изобретению могут при этом включать аминокислотные остатки, не кодируемые человеческими иммуноглобулиновыми последовательностями зародышевой линии (например, мутации, введенные при случайном или сайт-специфическом мутагенезе *in vitro* или в результате соматической мутации *in vivo*), например, в CDR-областях и, в особенности, CDR3. Впрочем, термин "человеческое антитело" при использовании в настоящем документе не должен включать антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, были перевиты на человеческие каркасные последовательности.

[053] Антитела, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут быть рекомбинантными человеческими антителами. Термин "рекомбинантное человеческое антитело" при использовании в настоящем документе включает все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены при использовании рекомбинантных способов, такие как антитела, экспрессируемые с применением рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (более подробно описано ниже), антитела, выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки человеческих антител (дополнительно описанной ниже), антитела, выделенные у животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют вариабельные и константные области, полученные из иммуноглобулиновых последовательностей зародышевой линии человека. Однако в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергнуты мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования животного, трансгенного по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантного антитела являются последовательностями, которые, хотя и были получены из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и подобны им, могут не существовать в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

[054] Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, специфично связывают IL-4Ra. Термин "специфично связывает" и т.п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным при физиологических условиях. Способы определения, связывается ли антитело специфично с антигеном, известны в уровне техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.п. Например, антитело, которое "специфично связывает" IL-4Ra, при использовании в рамках настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают IL-4Ra или его часть с K_D меньше чем приблизительно 1000 нМ, меньше чем приблизительно 500 нМ, меньше чем приблизительно 300 нМ, меньше чем приблизительно 200 нМ, меньше чем приблизительно 100 нМ, меньше чем приблизительно 90 нМ, меньше чем

приблизительно 80 нМ, меньше чем приблизительно 70 нМ, меньше чем приблизительно 60 нМ, меньше чем приблизительно 50 нМ, меньше чем приблизительно 40 нМ, меньше чем приблизительно 30 нМ, меньше чем приблизительно 20 нМ, меньше чем приблизительно 10 нМ, меньше чем приблизительно 5 нМ, меньше чем приблизительно 1 нМ, меньше чем приблизительно 0,5 нМ, меньше чем приблизительно 0,25 нМ, меньше чем приблизительно 0,1 нМ или меньше чем приблизительно 0,05 нМ, при измерении в анализе методом поверхностного плазмонного резонанса. Выделенное антитело, которое специфично связывает человеческий IL-4Ra, может при этом обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы IL-4Ra из

5 других (не относящихся к человеку) биологических видов.

10

[055] Согласно некоторым примерам осуществления настоящего изобретения ингибитор IL-4R является антителом против IL-4Ra или его антигенсвязывающим фрагментом, включающим вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), вариабельную область легкой цепи (LCVR) и/или определяющие комплементарность области (CDR-области), включающие любую из аминокислотных последовательностей антител против IL-4R, как указано в патенте США 7,608,693. В некоторых примерах осуществления антитело против IL-4Ra или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут применяться в рамках способов настоящего изобретения, включает определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR-области) вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR-области) вариабельной области легкой цепи (LCVR), включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против IL-4Ra или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. в некоторых вариантах осуществления антитело против IL-4R или его антигенсвязывающий фрагмент включают HCVR, включающую SEQ ID NO: 1, и LCVR, включающую SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым примерам осуществления способы настоящего изобретения включают применение антитела 20 против IL-4R, включающего аминокислотные последовательности HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 SEQ ID NO: 3-4-5-6-7-8, или их биоэквивалент. В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают применение антитела против IL-4R, где антитело включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах 25 осуществления антитело против IL-4R включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. Примерное антитело, включающее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, является полностью человеческим антителом против IL-4R, именуемым и известным в 30 уровне техники как "дупилумаб". Согласно некоторым примерам осуществления способы настоящего изобретения включают применение дупилумаба или его биоэквивалента. Термин "биоэквивалент" при использовании в настоящем документе относится к антителам против IL-4R или IL-4R-связывающим белкам или их фрагментам,

35

40

45

которые являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтическими альтернативами, скорость и/или степень абсорбции которых не демонстрируют значимого отличия от дупилумаба при введении в такой же молярной дозе при подобных условиях эксперимента, в однократной дозе или многократной дозе. В рамках

изобретения термин относится к антигенсвязывающим белкам, которые связываются с IL-4R, которые не имеют клинически значимых отличий от дупилумаба по своей безопасности, чистоте и/или активности.

[056] Другие антитела против IL-4Ra, которые могут применяться в рамках способов настоящего изобретения, включают, например, антитело, именуемое и известное в уровне техники как AMG317 (Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796) или MEDI 9314, или любое из антител против IL-4Ra, как указано в патенте США 7,186,809, патенте США 7,605,237, патенте США 7,638,606, патенте США 8,092,804, патенте США 8,679,487 или патенте США 8,877,189.

[057] Антитела против IL-4Ra, применяемые в рамках способов настоящего изобретения, могут обладать pH-зависимыми связывающими свойствами. Например, антитело против IL-4Ra для применения в способах настоящего изобретения может демонстрировать пониженное связывание с IL-4Ra при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. В альтернативе антитело против IL-4Ra согласно изобретению может демонстрировать повышенное связывание со своим антигеном при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. Выражение "кислотный pH" включает значения pH меньше чем приблизительно 6,2, например, приблизительно 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 или меньше. При использовании в настоящем документе выражение "нейтральный pH" означает pH от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4. Выражение "нейтральный pH" включает значения pH приблизительно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

[058] В некоторых случаях "пониженное связывание с IL-4Ra при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH" выражают через отношение значения K_D связывания антитела с IL-4Ra при кислотном pH к значению K_D связывания антитела с IL-4Ra при нейтральном pH (или наоборот). Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут рассматривать как демонстрирующие "пониженное связывание с IL-4Ra при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH" в рамках настоящего изобретения, если антитело или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрируют отношение кислотной/нейтральной K_D приблизительно 3,0 или больше. В некоторых примерах осуществления отношение кислотной/нейтральной K_D для антитела или антигенсвязывающего фрагмента настоящего изобретения может составлять приблизительно 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 или больше.

[059] Антитела с pH-зависимыми связывающими свойствами могут быть получены, например, при скрининге популяции антител на пониженное (или повышенное) связывание с конкретным антигеном при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. Кроме того, модификации антигенсвязывающего домена на уровне аминокислот могут давать антитела с pH-зависимыми свойствами. Например, при замене одной или более аминокислот антигенсвязывающего домена (например, в CDR) остатком гистидина может быть получено антитело с пониженным связыванием антигена при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. При использовании в настоящем документе выражение "кислотный pH" означает pH 6,0 или меньше.

Фармацевтические композиции

[060] Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение ингибитора IL-4R пациенту, где ингибитор IL-4R содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции согласно изобретению изготавливают с подходящими носителями, вспомогательными веществами и другими средствами, которые обеспечивают надлежащий перенос, доставку, переносимость и т.п. Множество подходящих лекарственных форм можно найти в справочнике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Эти лекарственные формы включают, например, порошки, пасты, мази, гели, воска, масла, липиды, содержащие липиды (cationные или анионные) везикулы (такие как LIPOFECTINTM), ДНК-конъюгаты, безводные абсорбирующие пасты, эмульсии типа масло в воде и вода в масле, эмульсии Carbowax (полиэтиленгликоли с разными молекулярными массами), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие Carbowax. См. также Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[061] Доза антитела, вводимого пациенту согласно способам настоящего изобретения, может изменяться в зависимости от возраста и размера пациента, симптомов, состояний, пути введения и т.п. Дозу, как правило, вычисляют в соответствии с массой тела или площадью поверхности тела. В зависимости от тяжести состояния могут регулировать частоту и длительность лечения. Эффективные дозы и схемы применения фармацевтических композиций, включающих антитела против IL-4R, могут определять эмпирически; например, мониторинг хода лечения пациента можно вести путем периодической оценки и соответствующим образом корректировать дозу. Кроме того, межвидовой перерасчет доз можно выполнять при использовании известных в уровне техники способов (например, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351). Конкретные примеры доз антител против IL4R и включающих их схем применения, которые могут применяться в рамках настоящего изобретения, раскрыты в других частях настоящего документа.

[062] Различные системы доставки известны и могут применяться для введения фармацевтической композиции, включающей ингибитор IL-4R, например, инкапсулирование в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах, рекомбинантных клетках, способных экспрессировать мутантные вирусы, рецептор-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Способы введения включают, без ограничения перечисленными, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию могут вводить любым удобным путем, например, инфузией или болюсной инъекцией, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые покровы (например, слизистую оболочку полости рта, ректальную и кишечную слизистую оболочку, и т.д.), и могут вводить вместе с другими биологически активными средствами.

[063] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, в отношении подкожной доставки, шприц-ручка может с легкостью применяться при доставке фармацевтической композиции настоящего изобретения. Такая шприц-ручка может быть многоразового или одноразового применения. В шприц-ручке многоразового применения обычно используется заменяемый картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции, содержащейся в картриidge, и опорожнения картриджа, пустой картридж

можно легко удалить и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. Затем шприц-ручку можно использовать повторно. В одноразовой шприц-ручке нет сменного картриджа. Напротив, одноразовая шприц-ручка поставляется предварительно заполненной фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре внутри устройства. После израсходования фармацевтической композиции в резервуаре, все устройство утилизируют.

[064] Многочисленные многоразовые шприц-ручки и автоинъекторы находят применение в подкожной доставке фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Примеры включают, без ограничения перечисленными, AUTOPENTM (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), ручку DISETRONICTM (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), ручку HUMALOG MIX 75/25TM, ручку HUMALOGTM, ручку HUMALIN 70/30TM (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPENTM I, II и III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIORTM (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), ручку BDTM (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPENTM, OPTIPEN PROTM, OPTIPEN STARLETTM и OPTICLIKTM (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany) и многие другие. Примеры одноразовых шприц-ручек, находящих применение в подкожной доставке фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения перечисленными, ручку SOLOSTARTM (Sanofi-Aventis), FLEXPENTM (Novo Nordisk) и KWIKPENTM (Eli Lilly), автоинъектор SURECLICKTM (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLETTM (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.) и ручку HUMIRATM (Abbott Labs, Abbott Park IL) и многие другие.

[065] В некоторых случаях фармацевтическую композицию могут доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может использоваться насос (см. Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). В другом варианте осуществления могут использоваться полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. В еще одном варианте осуществления система с контролируемым высвобождением может быть помещена в непосредственной близости от мишени композиции, что требует введения только части системной дозы (см., например, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

[066] Препараты для инъекций могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т.д. Такие препараты для инъекций могут быть изготовлены известными способами. Например, препараты для инъекций могут быть изготовлены, например, при растворении, суспензировании или эмульгировании антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, стандартно используемых для инъекций. В качестве водной среды для инъекций используют, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные вещества, и т.д., который может использоваться в комбинации с подходящим солюбилизирующим веществом, таким как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, НСО-50 (аддукт полиоксиэтилена (50 моль) с гидрогенизованным касторовым маслом)] и

т.д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые могут использоваться в комбинации с солюбилизирующим веществом, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Инъекционной формой, изготовленной таким образом, могут заполнять подходящую ампулу.

5 [067] Предпочтительно фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, изготовлены в лекарственных формах единичной дозы, подходящих для коррекции дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы единичной дозы включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекционные формы (ампулы), суппозитории и т.д.

10 [068] Примеры фармацевтических композиций, включающих антитело против IL-4R, которые могут применяться в рамках настоящего изобретения, раскрыты, например, в патенте США 8,945,559.

Схемы введения

[069] Настоящее изобретение включает способы, включающие введение субъекту ингибитора IL-4R с частотой введения приблизительно четыре раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в восемь недель, один раз в двенадцать недель или реже, пока не будет достигнут терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления, включающих введение антитела против IL-4R, используют введение один раз в неделю в количестве приблизительно 25 мг, 50 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг. В некоторых вариантах осуществления, включающих введение антитела против IL-4R, используют введение один раз в 2 недели в количестве приблизительно 25 мг, 50 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг.

[070] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, многократные дозы ингибитора IL-4R могут вводить субъекту в течение определенного периода времени. Способы согласно данному аспекту изобретения включают последовательное введение субъекту многократных доз ингибитора IL-4R. При использовании в настоящем документе "последовательное введение" означает, что каждую дозу ингибитора IL-4R вводят субъекту в разное время, например, в разные дни, разделенные установленным интервалом (например, часами, днями, неделями или месяцами). Настоящее изобретение включает способы, которые включают последовательное введение пациенту однократной начальной дозы ингибитора IL-4R с последующим введением одной или более вторичных доз ингибитора IL-4R и, необязательно, с последующим введением одной или более третичных доз ингибитора IL-4R.

[071] Термины "начальная доза", "вторичные дозы" и "третичные дозы" относятся к временной последовательности введения ингибитора IL-4R. Таким образом, "начальная доза" является дозой, которую вводят в начале схемы лечения (также называемой "исходной дозой"); "вторичные дозы" являются дозами, которые вводят после начальной дозы; и "третичные дозы" являются дозами, которые вводят после вторичных доз. Начальные, вторичные и третичные дозы могут содержать одинаковое количество ингибитора IL-4R, но обычно они могут отличаться друг от друга по частоте введения. В некоторых вариантах осуществления, тем не менее, количество ингибитора IL-4R, содержащегося в начальных, вторичных и/или третичных дозах, отличается (например, его увеличивают или уменьшают в зависимости от ситуации) в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления начальная доза включает первое количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, а каждая из одной или более вторичных доз включает второе количество антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента. В некоторых вариантах осуществления первое количество антитела или его фрагмента в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 или 5 раз больше второго количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) доз вводят в начале схемы лечения в качестве

- 5 "насыщающих доз", с дальнейшим введением последующих доз, которые вводят реже (например, "поддерживающие дозы"). Например, ингибитор IL-4R могут вводить нуждающемуся в этом пациенту в насыщающей дозе приблизительно 300 мг или приблизительно 600 мг, с последующим введением одной или более поддерживающих доз от приблизительно 25 мг до приблизительно 400 мг. В одном варианте осуществления
- 10 начальная доза и каждая из одной или более вторичных доз включает от 10 мг до 600 мг ингибитора IL-4R, например, от 100 мг до 400 мг ингибитора IL-4R, например, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг ингибитора IL-4R.

- [072] В одном примере осуществления настоящего изобретения каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1-14 (например, 1, 1 $\frac{1}{2}$, 2, 2 $\frac{1}{2}$, 3, 3 $\frac{1}{2}$, 4, 4 $\frac{1}{2}$, 5, 5 $\frac{1}{2}$, 6, 6 $\frac{1}{2}$, 7, 7 $\frac{1}{2}$, 8, 8 $\frac{1}{2}$, 9, 9 $\frac{1}{2}$, 10, 10 $\frac{1}{2}$, 11, 11 $\frac{1}{2}$, 12, 12 $\frac{1}{2}$, 13, 13 $\frac{1}{2}$, 14, 14 $\frac{1}{2}$ или больше) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза "непосредственно предшествующая доза" при использовании в настоящем документе означает, в
- 20 последовательности многократных введений, дозу ингибитора IL-4R, которую вводят пациенту перед введением следующей дозы в последовательности без промежуточных доз.

- [073] Способы согласно данному аспекту изобретения могут включать введение пациенту любого количества вторичных и/или третичных доз ингибитора IL-4R.
- 25 Например, в некоторых вариантах осуществления пациенту вводят только одну вторичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) вторичных доз. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления пациенту вводят только одну третичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) третичных доз.

- [074] В вариантах осуществления, включающих многократные вторичные дозы, каждую вторичную дозу могут вводить с такой же частотой, как и другие вторичные дозы. Например, каждую вторичную дозу могут вводить пациенту через 1-6 недель после непосредственно предшествующей дозы. Аналогичным образом, в вариантах осуществления, включающих многократные третичные дозы, каждую третичную дозу могут вводить с такой же частотой, как и другие третичные дозы. Например, каждую третичную дозу могут вводить пациенту через 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы. В альтернативе частота, с которой пациенту вводят вторичные и/или третичные дозы, может изменяться в течение курса лечения.

- 40 [075] Способы настоящего изобретения согласно некоторым вариантам осуществления включают введение субъекту топического кортикостероида (ТКС) в комбинации с ингибитором IL-4R (например, антителом против IL-4R). При использовании в настоящем документе выражение "в комбинации с" означает, что ТКС вводят до, после или одновременно с ингибитором IL-4R. Термин "в комбинации с" также включает последовательное или параллельное введение ингибитора IL-4R и ТКС.

[076] Например, при введении "до" ингибитора IL-4R, ТКС могут вводить больше чем за 72 часа, за приблизительно 72 часа, приблизительно 60 часов, приблизительно 48 часов, приблизительно 36 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 12 часов,

приблизительно 10 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 30 минут, приблизительно 15 минут или за приблизительно 10 минут до введения ингибитора IL-4R. При введении "после" ингибитора IL-4R, ТКС могут вводить через 5 приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 36 часов, приблизительно 48 часов, приблизительно 60 часов, приблизительно 72 часа или больше чем через 72 часа после 10 введения ингибитора IL-4R. Введение "одновременно" с ингибитором IL-4R означает, что ТКС вводят субъекту в отдельной лекарственной форме в течение меньше чем 5 минут (до, после или в одно время) от введения ингибитора IL-4R или вводят субъекту в одной комбинированной лекарственной форме, включающей и ТКС, и ингибитор IL-4R.

15 Доза

[077] Количество ингибитора IL-4R (например, антитела против IL-4R), вводимого субъекту в соответствии со способами настоящего изобретения, обычно является терапевтически эффективным количеством. При использовании в настоящем документе фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество ингибитора IL-4R, которое приводит к одному или более следующего: (a) улучшению одного или более АтД-ассоциированных показателей (как указано в других частях настоящего документа); и/или (b) заметному улучшению одного или более симптомов или признаков атопического дерматита. В рамках изобретения "терапевтически эффективное количество" включает количество ингибитора IL-4R, которое приводит к одному или 25 более следующего: (a) снижению оценки EASI по меньшей мере на 70% относительно исходного значения; (б) уменьшение зуда по меньшей мере на 30%; (c) уменьшению относительно исходного значения оценки IGA \geq 2 балла; (d) снижению относительно исходного значения оценки NRS \geq 4 балла; (д) уменьшению колонизации кожи *Staphylococcus aureus*; (f) снижению уровня АтД-ассоциированного биомаркера, такого 30 как IgE или TARC; (g) снижению применения ТКС по меньшей мере на 20%; и/или (h) уменьшению количества рецидивов или обострений АтД.

[078] В случае антитела против IL-4R иммунологически эффективное количество может составлять от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 600 мг, например, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 35 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, 40 приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 45 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг, приблизительно 470 мг, приблизительно

480 мг, приблизительно 490 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг, приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг, приблизительно 590 мг или приблизительно 600 мг антитела против IL-4R. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 10 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 150 мг или 300 мг антитела против IL-4R.

[079] Количество ингибитора IL-4R, содержащего в отдельных дозах, может быть выражено в миллиграммах антитела на килограмм массы тела субъекта (т.е. мг/кг). Например, ингибитор IL-4R могут вводить субъекту в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела субъекта.

Выбранные варианты осуществления

[080] В Варианте осуществления 1 настоящее изобретение включает способ лечения тяжелого атопического дерматита (АтД), включающий: (а) отбор пациента с тяжелым АтД, где пациент резистентен, ненадлежащим образом отвечает или не переносит терапию системным иммунодепрессантом, и/или когда указанная терапия не показана; и (б) введение одной или более доз ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R) нуждающемуся в этом пациенту.

[081] В Варианте осуществления 2 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 1, где терапия не показана из-за рисков для безопасности и здоровья пациента в сочетании с недостаточной эффективностью.

[082] В Варианте осуществления 3 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 1 или 2, где системный иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из циклоспорина А, метотрексата, миофенолата мофетила, имурана, системных кортикоидов и интерферона-гамма.

[083] В Варианте осуществления 4 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 3, где системным иммунодепрессантом является циклоспорин (ЦсА).

[084] В Варианте осуществления 5 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 4, где пациент ранее не подвергался лечению ЦсА, при этом терапия ЦсА не показана из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из медицинских противопоказаний, гиперчувствительности к ЦсА или вспомогательным веществам, применения сопутствующего лечения, несовместимого с ЦсА, повышенной предрасположенности к вызванному ЦсА нарушению функции почек, повышенной предрасположенности к вызванному ЦсА нарушению функции печени и повышенного риска серьезных инфекций.

[085] В Варианте осуществления 6 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 4, где пациент ранее подвергался лечению ЦсА, при этом терапия ЦсА не показана из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из непереносимости, неприемлемой токсичности, ненадлежащего ответа, необходимости применять ЦсА в дозе >5 мг/кг/день массы тела пациента и необходимости вводить ЦсА в течение >1 года.

[086] В Варианте осуществления 7 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где пациент ранее проходил лечение терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, ингибитора IgE, ингибитора ФНО-альфа, ингибитора CD11a, ингибитора CD20, антибиотика, топического кортикоидса, перорального кортикоидса, ингибитора кальциневрина и фототерапии.

[087] В Варианте осуществления 8 настоящее изобретение включает способ лечения или уменьшения зуда, включающий: (а) отбор пациента с тяжелым АтД, где пациент

резистентен, ненадлежащим образом отвечает или не переносит терапию системным иммунодепрессантом; и (b) введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

[088] В Варианте осуществления 9 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 8, где системный иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из циклоспорина А, метотрексата, миофенолата мофетила, имурана, системных кортикостероидов и интерферона-гамма.

[089] В Варианте осуществления 10 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 8 или 9, где системным иммунодепрессантом является циклоспорин ЦсА).

[090] В Варианте осуществления 11 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 8-10, где пациент имеет тяжелый АтД.

[091] В Варианте осуществления 12 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 8-11, где введение ингибитора IL-4R приводит к уменьшению зуда у пациента по меньшей мере на 30% относительно исходного значения.

[092] В Варианте осуществления 13 настоящее изобретение включает способ лечения тяжелого АтД, включающий: (a) отбор пациента с тяжелым АтД, где пациент ранее проходил лечение терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, ингибитора IgE, ингибитора ФНО-альфа, ингибитора CD11a, ингибитора CD20, антибиотика, ингибитора IL-4R, дупилумаба, системного иммунодепрессанта, топического кортикостериоида, перорального кортикостериоида, ингибитора кальциневрина и фототерапии; и (b) введение одной или более доз ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

[093] В Варианте осуществления 14 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 13, где пациент резистентен, ненадлежащим образом отвечает или не переносит терапевтическое средство.

[094] В Варианте осуществления 15 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 13 или 14, где терапия не показана из-за рисков для безопасности и здоровья пациента в сочетании с недостаточной эффективностью.

[095] В Варианте осуществления 16 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где одна или более доз включают 50-600 мг ингибитора IL-4R.

[096] В Варианте осуществления 17 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где одна или более доз включают 300 мг ингибитора IL-4R.

[097] В Варианте осуществления 18 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 16 или 17, где одну или более доз ингибитора IL-4R вводят один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели.

[098] В Варианте осуществления 19 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где ингибитор IL-4R вводят в начальной дозе с последующим введением одной или более вторичных доз.

[099] В Варианте осуществления 20 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 19, где начальная доза включает 50-600 мг ингибитора IL-4R, а каждая вторичная доза включает 25-400 мг ингибитора IL-4R.

[0100] В Варианте осуществления 21 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 20, где начальная доза включает 600 мг ингибитора IL-4R, а каждая вторичная доза включает 300 мг ингибитора IL-4R.

[0101] В Варианте осуществления 22 настоящее изобретение включает способ

варианта осуществления 19 или 20, где каждую вторичную дозу вводят через одну неделю после непосредственно предшествующей дозы.

[0102] В Варианте осуществления 23 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 19 или 20, где каждую вторичную дозу вводят через 2 недели 5 после непосредственно предшествующей дозы.

[0103] В Варианте осуществления 24 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где введение ингибитора IL-4R приводит к улучшению по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя, выбранного из группы, состоящей из следующего: (а) уменьшение оценки Индекса площади 10 поражения и тяжести экземы (EASI) по меньшей мере на 75% относительно исходного значения; (б) уменьшение оценки по Числовой оценочной шкале зуда (NRS) по меньшей мере на 30% относительно исходного значения; (с) уменьшение Площади поверхности тела, пораженной атопическим дерматитом (BSA), по меньшей мере на 25% относительно исходного значения; (д) уменьшение Общей оценки исследователем (IGA) ≥2 балла 15 относительно исходного значения; и (е) уменьшение оценки NRS≥3 балла относительно исходного значения.

[0104] В Варианте осуществления 25 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где введение ингибитора IL-4R приводит к улучшению по меньшей мере одного оцениваемого пациентом результата лечения, 20 выбранного из группы, состоящей из Общей оценки симптомов пациентом (GISS), Пациент-ориентированной оценки экземы (POEM), оцениваемой пациентами Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и заполняемого пациентами опросника Дерматологического индекса качества жизни (DLQI).

[0105] В Варианте осуществления 26 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где введение ингибитора IL-4R приводит к 25 уменьшению количества рецидивов или обострений у пациента.

[0106] В Варианте осуществления 27 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где ингибитор IL-4R вводят подкожно.

[0107] В Варианте осуществления 28 настоящее изобретение включает способ согласно 30 любому из вариантов осуществления 1-27, где ингибитор IL-4R вводят одновременно со вторым терапевтическим средством.

[0108] В Варианте осуществления 29 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 28, где второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из топических кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и эмолиентов.

[0109] В Варианте осуществления 30 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 29, где топический кортикостероид выбран из группы, состоящей из ТКС низкой активности, ТКС средней активности и ТКС высокой активности.

[0110] В Варианте осуществления 31 настоящее изобретение включает способ 40 варианта осуществления 30, где количество топических кортикостероидов, применяемых пациентом, постепенно уменьшают после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

[0111] В Варианте осуществления 32 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 31, где количество топических кортикостероидов, применяемых пациентом, уменьшают по меньшей мере на приблизительно 20% в течение 4 недель 45 после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

[0112] В Варианте осуществления 33 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 31 или 32, где количество топических кортикостероидов, применяемых пациентом, уменьшают на приблизительно 50% в течение 4 недель после

введения первой дозы ингибитора IL-4R.

[0113] В Варианте осуществления 34 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, где ингибитором IL-4R является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4Ra и препятствуют взаимодействию IL-4 и/или IL-13 с рецептором IL-4 1-го типа или 2-го типа.

[0114] В Варианте осуществления 35 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 34, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент препятствуют взаимодействию IL-4 и IL-13 с рецепторами IL-4 как 1-го типа, так и 2-го типа.

[0115] В Варианте осуществления 36 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 34 или 35, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR-области) вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR-области) вариабельной области легкой цепи (LCVR), включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

[0116] В Варианте осуществления 37 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 34 или 35, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0117] В Варианте осуществления 38 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 37, где HCVR включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и LCVR включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

[0118] В Варианте осуществления 39 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 36 или 37, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[0119] В Варианте осуществления 40 настоящее изобретение включает способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где ингибитором IL-4R является дупилумаб или его биоэквивалент.

[0120] В Варианте осуществления 41 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 34, где антителом или его антигенсвязывающим фрагментом является MEDI9314 или AMG317.

[0121] В Варианте осуществления 42 настоящее изобретение включает способ лечения умеренного/тяжелого или тяжелого атопического дерматита (АтД) или улучшения АтД-ассоциированного показателя, включающий: (а) отбор пациента с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД, где пациент имеет признак, выбранный из группы, состоящей из следующего: (i) пациент имеет исходную оценку IGA=4; (ii) пациент имеет исходную оценку IGA \geq 3; (iii) возраст пациента составляет от 6 и 18 лет; (iv) пациент имеет заболевание, которое не поддается контролю топической терапией АтД; (v) пациент имеет задокументированный случай ненадлежащего ответа на топическую терапию АтД, или топическая терапия ему не показана из-за нежелательных побочных

эффектов или риска для безопасности; (vi) пациент ранее проходил лечение с применением лекарственного средства или процедуры, выбранных из группы, состоящей из топического кортикостероида, топического ингибитора кальциневрина, антигистаминного средства, эмолиента, дерматологического терапевтического средства, 5 системного глюокортикоида, нестероидного системного иммунодепрессанта, циклоспорина А, имурана, УФ-терапии и фототерапии; и (vii) пациент имеет сопутствующее заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из пищевой аллергии, астмы, сезонной аллергии, аллергического ринита, аллергии на домашнюю пыль и аллергического конъюнктивита; и (b) введение одной или более доз 10 терапевтически эффективного количества ингибитора IL-4R нуждающемуся в этом пациенту.

[0122] В Варианте осуществления 43 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 42, где пациент имеет тяжелый АтД, возраст от 6 до 11 лет, имеет исходную оценку IGA=4 и имеет заболевание, которое не поддается контролю 15 топической терапией.

[0123] В Варианте осуществления 44 настоящее изобретение включает способ варианта осуществления 42 или 43, где ингибитором IL-4R является антитело против IL-4R согласно любому из вариантов осуществления 34-41.

[0124] В Варианте осуществления 45 настоящее изобретение включает способ согласно 20 любому из вариантов осуществления 42-44, где каждая доза ингибитора IL-4R включает 1, 2, 3, 4 или 5 мг/кг массы тела пациента, и где каждую дозу вводят через 1-4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[0125] В Варианте осуществления 46 настоящее изобретение включает способ согласно 25 любому из вариантов осуществления 42-44, где каждая доза включает 20-600 мг ингибитора IL-4R, и где каждую дозу вводят через 1-4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

[0126] В Варианте осуществления 47 настоящее изобретение включает способ согласно 30 любому из вариантов осуществления 42-46, где введение ингибитора IL-4R приводит к эффекту, выбранному из группы, состоящей из следующего: (i) больше чем 30% снижению относительно исходного значения оценки EASI к неделе 2 после введения первой дозы ингибитора IL-4R; (ii) больше чем 50% снижению относительно исходного значения оценки по шкале зуда NRS; и (iii) снижению относительно исходного значения оценки IGA с достижением оценки IGA 0 или 1 к неделе 12 после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

[0127] В Варианте осуществления 48 настоящее изобретение включает способ согласно 35 любому из вариантов осуществления 42-47, где ингибитор IL-4R вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из топического кортикостероида, топического ингибитора кальциневрина, антигистаминного средства, эмолиента, терапевтического антибактериального средства и терапевтического средства 40 для лечения обструктивной болезни дыхательных путей.

ПРИМЕРЫ

[0128] Следующие примеры приведены для предоставления средним специалистам в данной области полного раскрытия и описания получения и применения способов и композиций согласно изобретению, и не должны ограничивать объем того, что авторы 45 изобретения считают своим изобретением. Были предприняты попытки обеспечить точность в отношении используемых числовых значений (например, количеств, температур и т.д.), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по весу,

молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия, а давление равно или почти равно атмосферному.

Пример 1: Клиническое исследование антитела против IL-4R у взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (АтД), не поддающихся надлежащему контролю или не переносящих циклоспорин А, или когда такое лечение не рекомендовано по медицинским показаниям

[0129] Это исследование является 32-недельным двойным слепым, рандомизированным, с контролем плацебо, исследованием в параллельных группах для подтверждения эффективности, безопасности и переносимости дупилумаба, вводимого взрослым с тяжелым АтД, у которых циклоспорин А (ЦсА) не продемонстрировал надлежащую эффективность, имел неприемлемые побочные эффекты, или у которых применение ЦсА не рекомендовано по медицинским показаниям.

[0130] Дупилумаб представляет собой полностью человеческое антитело против IL-4R, включающее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, включающую SEQ ID NO: 1/2; и CDR последовательности тяжелой и легкой цепей, включающие SEQ ID NO: 3-8.

[0131] Исследование включает 2-недельный период скрининга, 2-недельный период стандартизации на ТКС средней активности, 16-недельный период лечения и 12-недельный период последующего наблюдения для оценки безопасности. Данное исследование проводили с целью оценки лечения дупилумабом у этих пациентов, которые ранее также продемонстрировали ненадлежащий ответ на ТКС. Все пациенты параллельно получали ТКС средней активности в качестве базовой сопутствующей терапии для отражения стандарта лечения в этой группе пациентов с тяжелым заболеванием.

Цели исследования

[0132] Главная цель исследования состоит в оценке эффективности схем с 2 дозами дупилумаба в сравнении с плацебо, вводимым параллельно с топическими кортикоステроидами (ТКС) у взрослых пациентов с тяжелым АтД, которые не поддаются надлежащему контролю или не переносят пероральный ЦсА, или когда такое лечение на текущий момент не рекомендовано по медицинским показаниям.

[0133] Второстепенная цель исследования состоит в оценке безопасности и переносимости схем с 2 дозами дупилумаба в сравнении с плацебо, вводимым параллельно с ТКС у взрослых пациентов с тяжелым АтД, которые не поддаются надлежащему контролю или не переносят пероральный ЦсА, или когда такое лечение на текущий момент не рекомендовано по медицинским показаниям.

Схема исследования

[0134] Исследование включает 2-недельный период скрининга, 2-недельный период стандартизации на ТКС средней активности, 16-недельный период лечения и 12-недельный период последующего наблюдения для оценки безопасности. Это исследование проводили для оценки лечения дупилумабом у этих пациентов с тяжелым АтД, кто ранее также продемонстрировали ненадлежащий ответ на ТКС. Все пациенты параллельно получают ТКС средней активности в качестве базовой сопутствующей терапии для отражения стандарта лечения в этой группе пациентов с тяжелым заболеванием.

[0135] После получения информированного согласия, пациентов оценивали на

соответствие критериям включения в исследование при скрининговом посещении. Пациенты проходят скрининг между днем-28 и днем 15 до рандомизации. В этот 2-недельный период скрининга лечение ТКС оставляли на усмотрение исследователя.

[0136] Со дня 14 все пациенты начинали стандартизированную схему лечения ТКС

5 и продолжали стандартизированную схему средней активности до конца периода лечения (неделя 16). В 12-недельный период последующего наблюдения они могли продолжать прием ТКС на усмотрение исследователя при неприемлемой активности АтД.

[0137] Пациентам также указывали применять увлажняющие средства по меньшей

10 мере два раза в день, в течение по меньшей мере 7 последовательных дней, непосредственно перед рандомизацией (до начала исследования/день 1), и продолжать их применение по меньшей мере два раза в день в течение всего исследования.

[0138] Пациенты, которые продолжают соответствовать критериям включения на

начало исследования (день 1), проходят обследование и рандомизацию в соотношении

15 1:1:1 для получения раз в неделю (QW) или раз в 2 недели (q2w) подкожных (п/к) инъекций 300 мг дупилумаба (после насыщающей п/к дозы 600 мг в день 1), или соответствующего инъекционного препарата плацебо, включая плацебо для насыщающей дозы. В течение недель, в которые дупилумаб не вводят (в схеме q2w), пациенты получают инъекции плацебо. Для сохранения маскирования, все пациенты 20 получают инъекцию (активную или плацебо) каждую неделю со дня 1 до недели 16 (период лечения).

[0139] Пациенты стратифицируют по: 1) Исходной оценке тяжести заболевания

(Общей оценке исследователем [IGA] 3 или 4) и 2) задокументированного случая

25 отсутствия предыдущего применения ЦсА и отсутствию на настоящий момент статуса кандидата на лечение ЦсА, или предыдущему применению ЦсА, которое не должно быть продолжено или возобновлено.

[0140] Пациентов наблюдают после лечения в течение еще 12 недель для оценки безопасности после завершения периода лечения.

Совокупность пациентов, участвующих в исследовании

30 [0141] Взрослые пациенты мужского и женского пола с тяжелым АтД, заболевание которых нельзя надлежащим образом контролировать ТКС, которые не поддаются надлежащему контролю или не переносят пероральный ЦсА, или когда лечение ЦсА в текущий момент врач считает нерекомендованным по медицинским показаниям, согласно следующему:

35 (А) Отсутствие предыдущего применения ЦсА (которые в настоящее время не являются кандидатами на лечение ЦсА) вследствие:

- Медицинских противопоказаний;
- Гиперчувствительности к действующему веществу ЦсА или вспомогательным веществам;

40 • Применения сопутствующих лекарственных препаратов, неразрешенных к применению с ЦсА; или

• Повышенного риска вызванного ЦсА нарушения функции почек, повышенного риска серьезных инфекций и т.д.

Или

45 (В) Предыдущее применение ЦсА, и которые не должны продолжать или возобновлять применение ЦсА вследствие:

- Предыдущей непереносимости и/или неприемлемой токсичности
- Ненадлежащего ответа, определенного как рецидив АтД при снижении дозы ЦсА

после максимум 6 недель на высокой дозе (5 мг/кг/день) до поддерживающей дозы (2-3 мг/кг/день) или рецидив после минимум 3 месяцев на поддерживающей дозе. Рецидив определяют как увеличение признаков и/или симптомов, приводящих к повышению интенсивности терапии, которые может быть увеличением дозы ЦсА, переходом на 5 класс ТКС с более высокой активностью или началом применения другого перорального иммунодепрессанта; или

- Необходимость применения ЦсА в дозах или в течение периода времени, превышающих указанные в инструкции по применению.

[0142] **Критерии включения:** пациент должен соответствовать следующим критериям,

10 чтобы иметь право на включение в исследование:

(1) Мужчина или женщина, возрастом 18 лет и старше, с тяжелым хроническим АтД (согласно единым критериям Американской академии дерматологии [Eichenfield et al 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351]), которым показано лечение сильнодействующим ТКС;

15 (2) Оценка Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) ≥ 20 при скрининговом посещении и посещении для оценки исходного состояния (Leshem et al 2015, doi:10.1111/bjd.13662 [электронная публикация до выхода в печать]). В течение 48 часов после начального скрининга допускается одна повторная оценка EASI, если оценка EASI при начальном скрининговом посещении составляет 18 или 19;

20 (3) Оценка IGA ≥ 3 (по шкале IGA от 0 до 4) при скрининговом посещении и посещении для оценки исходного состояния;

(4) Площадь пораженной АтД поверхности тела (BSA) $\geq 10\%$ при скрининговом посещении и посещении для оценки исходного состояния;

(5) Задокументированный врачом случай:

25 (А) Отсутствия предыдущего применения ЦсА и отсутствия на текущий момент статуса кандидата на лечение ЦсА вследствие:

- наличия медицинских противопоказаний (например, неконтролируемой артериальной гипертензии при применении лекарственного средства), или

- применения неразрешенных сопутствующих лекарственных средств (например,

30 статинов, дигоксин, макролидные антибиотики, барбитураты, противосудорожные средства, нестероидные противовоспалительные средства, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты зверобоя и т.д.), или

- повышенного риска вызванного ЦсА нарушения функции почек (повышенный креатинин) и нарушения функции печени (повышенные показатели в анализах функции

35 печени), или

- повышенного риска серьезных инфекций, или

- гиперчувствительности к действующему веществу ЦсА или вспомогательным веществам, или

40 (Б) Предыдущего применения ЦсА, при этом лечение ЦсА не должно быть продолжено или возобновлено вследствие:

- непереносимости и/или неприемлемой токсичности (например, повышенного креатинина, повышенных показателей в анализах функции печени, неконтролируемая артериальная гипертензия, парестезия, головная боль, тошнота, гипертрихоз и т.д.), или

45 • ненадлежащего ответа на ЦсА (определенного как рецидив АтД при снижении дозы ЦсА максимум после 6 недель на высокой дозе [5 мг/кг/день] до поддерживающей дозы [2-3 мг/кг/день] или рецидив после минимум 3 месяцев на поддерживающей дозе). Рецидив определяют как увеличение признаков и/или симптомов, приводящих к

повышению интенсивности терапии, которое может быть увеличением дозы, переходом на класс ТКС с более высокой активностью или началом применения другого системного нестероидного иммунодепрессанта; или

- необходимости применения ЦсА в дозах >5 мг/кг/день или в течение периода

5 времени, превышающих указанные в инструкции по применению (>1 года);

(6) Недавно задокументированный случай (в течение 6 месяцев до скринингового посещения) ненадлежащего ответа на лечение ТКС.

ПРИМЕЧАНИЕ: Ненадлежащий ответ определяют как отсутствие достижения и сохранения ремиссии или низкой активности заболевания (сопоставимой с IGA 0=чистая

10 кожа до 2=умеренные поражения), несмотря на лечение с ежедневным приемом ТКС средней или более высокой активности (\pm ТИК в соответствующих случаях), применяемого в течение по меньшей мере 28 дней или максимального периода, рекомендуемого в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства (например, 14 дней для сильнодействующего ТКС), в зависимости от того, что короче;

15 (7) Применение стабильной дозы эмолиента (увлажняющего крем) наружно, два раза в день, в течение по меньшей мере 7 последовательных дней, непосредственно перед посещением для оценки исходного состояния;

(8) Желание и способность соблюдать график посещений клиники и выполнять связанные с исследованием процедуры;

20 (9) Предоставление подписанного информированного согласия; и

(10) Способность понимать и заполнять связанные с исследованием опросники.

[0143] **Критерии исключения:** Пациента, который соответствует любому из следующих критериев, исключают из исследования: (1) Участие в предыдущем клиническом исследовании дупилумаба; (2) Лечение исследуемым лекарственным препаратом в 25 течение 8 недель или в течение 5 периодов полуыведения (если таковое известно), в зависимости от того, что имеет большую продолжительность, до скрининга; (3) Гиперчувствительность и/или непереносимость кортикоステроидов или любых других компонентов, содержащихся в препарате ТКС, используемом в исследовании; (4) Системный ЦсА, системные кортикостероиды или фототерапия в течение 4 недель до 30 скрининга, а также имуран (AZA), метотрексат (MTX), миофенолата мофетил (MMF) или ингибиторы Янус-киназ (JAK) в течение 8 недель до скрининга; (5) Лечение с применением ТИК в течение 1 недели до скринингового посещения; (6) Лечение следующим биопрепаратами: (а) Любые средства, удаляющие клетки, в том числе, без ограничения перечисленными, ритуксимаб: в течение 6 месяцев до скринингового 35 посещения, или пока количество лимфоцитов не вернется к нормальному уровню, в зависимости от того, что дольше; (б) Другие биопрепараты: в пределах 5 периодов полуыведения (если таковое известно) или 16 недель до скринингового посещения, в зависимости от того, что дольше; (7) При посещении для оценки исходного состояния, $\geq 30\%$ общей площади поврежденной поверхности тела расположено в областях с

40 тонкой кожей, которые нельзя безопасно лечить с применением ТКС средней активности (например, лицо, шея, интэртригинозные области, области наружных половых органов, области атрофии кожи); (8) Начало лечения АтД назначенными увлажняющими средствами или увлажняющими средствами, содержащими такие добавки, как керамид, гиалуроновую кислоту, мочевину или продукты расщепления филагрина, в течение 45 периода скрининга (пациенты могут продолжать применять стабильные дозы таких увлажняющих средств, если их применение было начато до скринингового посещения); (9) Регулярное (больше 2 посещений в неделю) посещение солярия в течение 4 недель после скринингового посещения; (10) Запланированное или ожидаемое применение

любых запрещенных лекарственных препаратов и процедур при лечении в исследовании; (11) Лечение живой (аттенуированной) вакциной в течение 12 недель до скринингового посещения; (12) Активная хроническая или острые инфекции, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными средствами, противопаразитарными 5 средствами, противопротозойными или противогрибковыми средствами в течение 2 недель до скринингового посещения или поверхностных инфекций кожи в течение 1 недели до скринингового посещения. ПРИМЕЧАНИЕ: Пациенты могут проходить повторное обследование не раньше 2 недель после устранения инфекции и по разрешению монитора клинического исследования со стороны спонсора; (13) Известные 10 или предполагаемые случаи иммunoупрессии, включая случаи инвазивных оппортунистических инфекций (например, туберкулеза [ТБ], гистоплазмоза, листериоза, кокцидиодомикоза, пневмоцистоза, аспергиллеза), независимо от устранения инфекции; или необычно частые, рецидивирующие или длительные инфекции, по решению 15 исследователя; (14) Наличие любого 1 из следующих критериев ТБ: (а) положительная туберкулиновая кожная пробы при скрининговом посещении; (б) Положительный 20 анализ крови QuantiFERON[®]-TB или T-Spot при скрининговом посещении; или (с) рентгенография органов грудной клетки (заднепередняя и боковая проекции) при скрининге или в течение 3 месяцев до скринингового посещения (должно быть доступно рентгенологическое заключение) с результатами, согласующимися с предшествующей 25 туберкулезной инфекцией (в том числе, без ограничения перечисленными, апикальным рубцеванием, апикальным фиброзом или множественной кальцифицированной грануллемой). Это не включает неказеозные грануллемы. ПРИМЕЧАНИЕ. Любой из этих трех тестов на ТБ будут проводить в каждой отдельной стране в соответствии с национальными методическими рекомендациями, только если этого требуют 30 регулирующие органы или советами по этике; (15) Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе или положительный серологический ВИЧ-статус при скрининге; (16) Положительный результат теста на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к кор-антителу вируса гепатита В (HBcAb) или антитела к вирусу гепатита С (HCV Ab) при скрининговом посещении; (17) На начало 35 исследования, присутствие каких-либо состояний, перечисленных в качестве критериев для прекращения применения лекарственного средства в исследовании; (18) Наличие особенностей кожи, которые могут помешать оценкам в исследовании; (19) Злокачественное новообразование в анамнезе в течение 5 лет до скринингового посещения, за исключением полностью вылеченной карциномы шейки матки *in situ*, 40 полностью вылеченной и устранимой неметастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи; (20) Диагностированные активные эндопаразитные инфекции; подозрение или высокий риск эндопаразитной инфекции, за исключение ситуаций, когда клиническое и (при необходимости) лабораторное 45 исследование исключает активную инфекцию до рандомизации; (21) Сведения о злоупотреблении алкоголем или наркотическими веществами в течение 2 лет до скринингового посещения; (22) Тяжелое сопутствующее заболевание(я), которое, по мнению исследователя, может отрицательно сказаться на участии пациента в исследовании. Примеры включают, без ограничения перечисленными, пациентов с короткой прогнозируемой продолжительностью жизни, пациентов с неконтролируемым диабетом (гемоглобин A1c [HbA1c] $\geq 9\%$), пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью III или IV стадии в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), тяжелые нарушения функции почек (например, пациенты на диализе), гепатобилиарные состояния (например, класс

В или С по Чайлду-Пью), неврологические состояния (например, демиелинизирующие заболевания), активные основные аутоиммунные заболевания (например, волчанка, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит и т.д.), нейровоспалительное заболевание, другие тяжелые эндокринологические, желудочно-кишечные, метаболические, легочные или лимфатические заболевания. Конкретное обоснование для исключения пациентов по данному критерию будет отмечено в документации исследования (записях в карте, индивидуальных регистрационных картах [CRF] и т.д.); (23) Любое другое медицинское или психологическое состояние (включая соответствующие отклонения результатов лабораторных исследований при скрининге), которые, по мнению исследователя, могут предполагать наличие нового и/или недостаточно определенного заболевания, могут представлять необоснованный риск для пациента, участвующего в исследовании, в результате его/ее участия в данном клиническом исследовании, могут сделать участие пациента ненадежным или могут помешать оценкам в исследовании. Конкретное обоснование исключения пациентов по данному критерию будет отмечено в документации исследования (записях в карте, CRF и т.д.); (24) Запланированные или ожидаемые основные хирургические процедуры во время участия пациента в данном исследовании; (25) Пациент является членом исследовательской группы или его/ее ближайшим родственником; (26) Беременные или кормящие женщины или женщины, планирующие забеременеть или кормить грудью во время исследования; и (27) Женщины, не желающие использовать средства адекватной контрацепции, если они способны к деторождению и ведут активную половую жизнь.

Лечение в исследовании

[0144] **Лекарственное средство в исследовании:** Пациенты получают либо п/к инъекции QW 300 мг дупилумаба (после насыщающей дозы 600 мг в день 1) или п/к инъекции q2w 300 мг дупилумаба (после насыщающей дозы 600 мг в день 1) во время 16-недельного периода лечения. В течение недель, в которые дупилумаб не вводят (в схеме q2w), пациенты получают инъекцию плацебо.

[0145] **Плацебо:** Пациенты получают еженедельные инъекции соответствующего препарата плацебо (после "насыщающей дозы" плацебо в день 1) во время 16-недельного периода лечения.

Базовое лечение

[0146] **Топические кортикоиды:** Начиная со дня -14, все пациенты должны проходить лечение ТКС с использованием стандартизированной схемы согласно следующим рекомендациям:

- Наносите ТКС средней активности один раз в день на участки с активными поражениями
 - ТКС низкой активности следует применять один раз в день на участках с тонкой кожей (лицо, шея, интэртригинозные области и области наружных половых органов, участки атрофии кожи и т.д.) или на участках, где длительное лечение ТКС средней активности считают небезопасным
 - Наблюдайте пациента на наличие признаков топической или системной токсичности ТКС и прекращайте лечение при необходимости

[0147] Рекомендуется, чтобы пациенты применяли 0,1% крем триамцинолона ацетонида или 0,025% мазь флуоцинолона ацетонида со средней активностью и крем 1% гидрокортизона с низкой активностью. Если пациенты имеют проблемы с переносимостью какого-либо из указанных стероидов, или если они не доступны в продаже в некоторых странах, их можно заменить препаратами с такой же активностью из списка, предоставленного в справочном руководстве по проведению исследования.

На участках, обработанных ТКС, увлажняющие средства следует наносить один раз в день только тогда, когда ТКС не применяют (т.е. не использовать увлажняющие средства и ТКС на одних и тех же участках одновременно в течение дня). Например, если ТКС наносят вечером, увлажняющие средства не следует применять вечером на участках, обработанных ТКС, а наносить на эти участки утром. На участках, которые не обработаны ТКС, увлажняющие средства будут наносить два раза в день - утром и вечером.

[0148] Тип, количество, частоту и активность топических препаратов, используемых во время исследования, пациенты регистрируют дома в дневнике применения препаратов.

10 Пациенты возвращают тубы с ТКС при каждом посещении клиники до недели 16, и персонал исследовательского центра взвешивает эти тубы, чтобы определить фактическое количество использованного ТКС. В течение 12-недельного периода последующего наблюдения для оценки безопасности взвешивать тубы уже не требуется.

[0149] Во время 16-недельного периода лечения плацебо-контролируемого исследования частоту применения ТКС средней активности будут корректировать в зависимости от симптомов (оценка IGA) каждые 4 недели согласно следующему, предусмотренному протоколом алгоритму снижения дозы:

20 [0150] В день 29 (неделя 4): * Если пациент при ежедневном введении дозы (qd) достигнет IGA 0, то его переведут на введение дозы раз в два дня (qod) до дня 57 (неделя 8); * Если пациент при введении дозы qd не достигнет IGA 0, то он продолжит схему с введением дозы qd до дня 57 (неделя 8)

25 [0151] В день 57 (неделя 8): * Если пациент при введении дозы qd достигает IGA 0, его переводят на введение дозы qod до дня 85 (неделя 12); * Если пациент при введении дозы qd не достигает IGA 0, он продолжает схему с введением дозы qd до дня 85 (неделя 12); * Если у пациента при введении дозы qod сохраняется IGA 0, его переводят на введение дозы два раза в неделю до дня 85 (неделя 12); * Если у пациента при введении дозы qod не сохраняется IGA 0, его переводят на введение дозы qd до дня 85 (неделя 12)

30 [0152] В день 85 (неделя 12): * Если пациент при введении дозы qd не достигает IGA 0, он продолжает схему с введением дозы qd до дня 113 (неделя 16); * Если пациент при введении дозы qd достигает IGA 0, его переводят на введение дозы qod до дня 113 (неделя 16); * Если у пациента при введении дозы qod сохраняется IGA 0, его переводят на введение дозы два раза в неделю до дня 113 (неделя 16); * Если у пациента при введении дозы два раза в неделю сохраняется IGA 0, он продолжает схему с введением дозы два раза в неделю до дня 113 (неделя 16); * Если у пациента при введении дозы два раза в неделю не сохраняется IGA 0, его переводят на введение дозы qod до дня 113 (неделя 16)

35 [0153] **Эмолиенты:** Всех пациентов обязывают применять увлажняющие средства (эмолиенты) по меньшей мере два раза в день, в течение по меньшей мере 7 последовательных дней, непосредственно перед рандомизацией (начало исследования/день 1) и продолжать их применением в течение всего исследования (все 32 недели). Однако для надлежащей оценки сухости кожи, увлажняющие средства не следует наносить на участок(ки) неповрежденной кожи, предназначенный для таких оценок, в течение по меньшей мере 8 часов перед каждым посещением клиники. Разрешены все типы увлажняющих средств, однако пациенты не могут начинать лечение назначеными увлажняющими средствами или увлажняющими средствами, содержащими добавки, в течение периода скрининг или во время исследования. Пациенты могут продолжать применять стабильные дозы назначенных увлажняющих средств или увлажняющих

средств, содержащих добавки, если они начали их применять до скринингового посещения.

Экстренное резервное лечение

[0154] При наличии медицинских показаний (т.е. для устранения непереносимых

5 симптомов АтД) пациентам, участвующим в исследовании, может быть предоставлено резервное лечение АтД, которое начинают с применения ТКС высокой активности, и, при необходимости, более интенсивное лечение системными препаратами назначают пациентам, которые не отвечают надлежащим образом, по меньшей мере после 7 дней топического лечения.

10 **Конечные показатели исследования**

[0155] Основным конечным показателем, оцениваемым в исследовании, является: процент пациентов с Индексом площади поражения и тяжести экземы (EASI) 75 ($\geq 75\%$ улучшение относительно исходного значения) в неделю 16.

[0156] Вторичными конечными показателями являются:

15 [0157] **Эффективность:** • Процент пациентов с EASI 75 ($\geq 75\%$ улучшение относительно исходного значения) в неделю 16 для пациентов с предыдущим применением ЦсА; • Процент пациентов с IGA 0 или 1 (по 5-балльной шкале) и снижение относительно исходного значения ≥ 2 балла в неделю 16; • Процентное изменение относительно исходного значения до недели 16 по числовая оценочная шкале зуда (NRS); • Процент 20 пациентов с улучшением (снижением) оценки по шкале NRS зуда ≥ 3 в неделю 16; • Процентное изменение оценки EASI относительно исходного значения до недели 16; • Изменение процента площади поверхности тела, пораженной АтД (BSA), относительно исходного значения до недели 16; • Процентное изменение Оценки атопического дерматита (SCORAD) относительно исходного значения до недели 16; • Процент 25 пациентов с оценкой SCORAD 50 ($\geq 50\%$ улучшение относительно исходного значения) в неделю 16; • Процентное изменение относительно исходного значения до недели 16 Общей оценки симптомов пациентом (GISS) (эритема, инфильтрация/образование папул, экскориация, лихенификация); • Изменение относительно исходного значения до недели 16 Дерматологического индекса качества жизни (DLQI); • Изменение относительно 30 исходного значения до недели 16 Пациент-ориентированной оценки экземы (POEM); • Изменение относительно исходного значения до недели 16 оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS); • Процентное изменение относительно исходного значения до недели 2 оценки по шкале NRS зуда; • Средняя еженедельная доза ТКС до недели 16

35 [0158] **Безопасность и переносимость:** • Процент пациентов с инфекциями кожи в качестве нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE), требующими системного лечения, от начала исследования и в течение всего периода лечения; • Процент пациентов с серьезными нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения (TESAE), от начала исследования и в течение всего периода лечения; • Процент 40 пациентов с TEAE, которые привели к прекращению лечения, от начала исследования и в течение всего периода лечения; • Общий процент пациентов с TEAE от начала исследования и в течение всего периода лечения

Процедуры и оценки

[0159] Общую безопасность оценивают при мониторировании/оценке TEAE, основных 45 физиологических показателей, объективных физикальных обследованиях, с помощью электрокардиограмм (ЭКГ) и лабораторных исследований клинической безопасности.

[0160] Другие процедуры включают фармакокинетические (ФК) исследования, потенциальное появление противолекарственных антител (ADA) к дупилумабу и научные

исследования.

Процедуры оценки эффективности

[0161] В ходе исследования для оценки эффективности дупилумаба регистрируют множество показателей, в том числе показатели тяжести АтД, применение

- 5 сопутствующего лечения АтД и сообщаемые пациентами показатели симптомов АтД и QOL. Эффективность оценивают при использовании шкалы оценки зуда NRS, категориальной шкалы оценки зуда, POEM, HADS, DLQI, опросника оценки качества жизни EuroQoL по 5 аспектам (EQ-5D), Общей оценки заболевания пациентом, Общей оценки лечения пациентом, Опросника оценки контроля астмы (ACQ-5), Теста оценки 10 результатов лечения заболеваний носа и околоносовых пазух (SNOT-22), оценку количества пропущенных по болезни дней посещения школы, IGA, EASI, BSA поражения АтД, GISS и SCORAD.

[0162] Шкала оценки зуда NRS, категориальная шкала оценки зуда, POEM, HADS, DLQI, опросник оценки качества жизни EuroQoL по 5 аспектам (EQ-5D), Общая оценка 15 заболевания пациентом, Общая оценка лечения пациентом, IGA, EASI, BSA поражения АтД, GISS и SCORAD были описаны в публикации заявки на патент США 20140072583, полностью включенной в настоящий документ.

- 15 [0163] Опросник оценки контроля астмы Элизабет Джунипер (Juniper E.F.): Версия с 5 вопросами Juniper ACQ является утвержденным опросником для оценки контроля 20 астмы. Опросник применяют только к подгруппе пациентов со сведениями о перенесенной астме, и которые свободно говорят на языке, на котором представлен опросник (в зависимости от доступности утвержденных переводов в странах-участницах).

- 20 [0164] Теста оценки результатов лечения заболеваний носа и околоносовых пазух: SNOT-22 является утвержденным опросником для оценки влияния хронического риносинусита на QOL. Опросник применяют только к подгруппе пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями слизистой оболочки носа и/или 25 околоносовых пазух (например, хроническим ринитом/риносинуситом, полипами носа, аллергическим ринитом), которые свободно говорят на языке, на котором представлен опросник.

- 30 [0165] Оценка количества пропущенных по болезни дней школьных занятий: Пациентов, которые посещают или зарегистрированы в школе, просят сообщить количество пропущенных по болезни дней посещения школы, начиная с последней оценки в исследовании.

- 35 [0166] Общая оценка отдельных признаков: Отдельные компоненты поражений АтД (эритему, инфильтрацию/образование папул, экскориацию и лихенификацию) оценивают в общем (т.е. оценивают воздействие каждого компонента на весь организм, а не на анатомическую область) по шкале из 4 пунктов (от 0=нет до 3=тяжелый) при использовании критерииев оценки тяжести EASI.

Исследования по оценке эксплораторных биомаркеров

- 40 [0167] Биомаркерами, анализируемыми в данном исследовании, являются TARC и общий IgE сыворотки. Эти показатели являются эксплораторными оценками для более полного изучения АтД-ассоциированных биомаркеров и ответа на лечение дупилумабом. Регулируемый тимусом и активацией хемокин и общий IgE являются маркерами 45 активности Th2 и нижестоящей сигнализации IL-4/13. Эти аналиты оценивают как показатели активности Th2 и фармакодинамического эффекта лекарственного средства. Эти результаты также могут использоваться для моделирования активности дупилумаба в зависимости от уровня лекарственного средства. Уровни регулируемого тимусом и

активацией хемокина также были тесно связаны с активностью заболевания и тяжестью АтД, и будет подвергнуты оценке как эксплораторный маркер эффективности. Эти маркеры также могут оценивать на их потенциальную ценность в прогнозе ответа на лечение.

5 Оценка безопасности

[0168] Безопасность оценивают в ходе всего исследования, осуществляя мониторирование Нежелательных явлений и Серьезных нежелательных явлений.

[0169] Нежелательное явление (АЕ) является любым нежелательным медицинским проявлением у субъекта или субъекта клинического исследования после введения

10 лекарственного препарата. Таким образом, АЕ может быть любым нежелательным и непредусмотренным признаком (в том числе отклоняющимся от нормы результатом лабораторного исследования), симптомом или заболеванием, временно связанным с применением лекарственного препарата, независимо от того, считают ли их связанными с лекарственным (исследуемым) препаратом. АЕ также включают: любое ухудшение

15 (т.е. любое клинически значимое изменение частоты и/или интенсивности) существовавшего ранее состояния, которое временно связано с применением исследуемого лекарственного средства; отклоняющиеся от нормы результаты лабораторных исследований, которые исследователь считает клинически значимыми; и любое нежелательное медицинское явление.

20 [0170] Серьезное нежелательное явление (SAE) является любым нежелательным медицинским явлением, которое при любой дозе приводит к смерти; представляет угрозу для жизни; требует госпитализации или продления текущей госпитализации; приводит к стойкой или значимой потере/ограничению трудоспособности; врожденной аномалией/дефектом; или важным медицинским явлением.

25 Результаты

[0171] Ожидается, что в конце периода исследования, введение дупилумаба будет лечить АтД, в том числе тяжелый и/или рефрактерный АтД, у пациентов с тяжелым АтД, которые не поддаются надлежащему контролю или не переносят пероральный циклоспорин А, или когда такое лечение на текущий момент не рекомендовано по

30 медицинским показаниям. Пациенты, получавшие дупилумаб, демонстрируют значительное улучшение по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя по сравнению с плацебо. Пациенты, получавшие дупилумаб, использовали до 50% меньше ТКС, чем получавшие плацебо.

[0172] Исходные демографические показатели и исходные показатели заболевания **35** были подобными в группах лечения (Таблица 1).

Таблица 1: Исходные демографические показатели и исходные показатели заболевания в группах лечения

	Плацебо+TKC (N=108)	300 мг дупилумаба q2w+TKC (N=107)	300 мг дупилумаба qw+TKC (N=110)
40 Возраст, среднее ± SD, лет	38,9 (13,35)	37,5 (12,89)	38,7 (13,21)
Мужчины, n (%)	68 (63,0)	65 (60,7)	66 (60,0)
Длительность АтД (лет), среднее (SD)	29,2 (14,72)	29,6 (15,61)	32,3 (14,00)
Оценка EASI, среднее ± SD	32,9±10,80	33,3±9,93	33,1±11,02
45 Пациенты с IGA=4 ^a , n (%)	52 (48,1)	50 (46,7)	52 (47,3%)
Пиковая еженедельная средняя оценка по шкале зуда NRS, среднее ± SD	6,4±2,23	6,6±2,10	6,2±2,01
BSA, среднее ± SD	55,0±20,51	56,1±17,83	56,0±19,26
Оценка SCORAD, среднее (SD)	67,0 (12,20)	68,6 (11,91)	66,0 (12,70)
Оценка POEM, среднее ± SD	19,1±5,99	19,3±6,21	18,6 (6,97)
Оценка DLQI, среднее (SD)	13,2 (7,60)	14,5 (7,63)	13,8 (8,03)

[0173] По сравнению с плацебо, обе схемы введения доз дупилумаба (300 мг раз в неделю+ТКС; 300 мг раз в две недели+ТКС), продемонстрировали надежную эффективность по множеству клинических результатов, отражающих улучшения объективных признаков АтД, зуда, качества жизни и психического здоровья. Основной 5 конечный показатель в неделю 16 был достигнут для обоих схем введения доз дупилумаба. По сравнению с плацебо+ТКС, дупилумаб q2w+ТКС значительно улучшал сообщаемые пациентами показатели зуда, сна, кожных симптомов, качества жизни (QoL) и состояния здоровья, измеряемые по Числовой оценочной шкале зуда; Визуальной аналоговой оценочной шкале атопического дерматита в отношении бессонницы;

10 Пациент-ориентированной оценке экземы; и Дерматологическому индексу качества жизни. В Таблице 2 представлены основные и вторичные конечные показатели оценки эффективности для конечных показателей в структуре конечных показателей, определенной в SAP.

Таблица 2: Влияние дупилумаба на клинические показатели в группах лечения

Конечный показатель	Схема введения доз	Плацебо+ТКС	Дупилумаб+ТКС
% пациентов с EASI-75	300 мг qw	29,6%	59,1%
	300 мг q2w		62,6%
% изменение оценки EASI с начала исследования до недели 16	300 мг qw	-46,6	-78,2
	300 мг q2w		-79,8
% изменение еженедельной пиковой оценки NRS зуда относительно исходного значения	300 мг qw	-25,4	-51,7
	300 мг q2w		-53,9
% изменение оценки SCORAD относительно исходного значения	300 мг qw	-29,5	-62,4
	300 мг q2w		-58,3
% пациентов со снижением еженедельной пиковой оценки NRS зуда ≥4 относительно исходного значения	300 мг qw	14,3% (N=91)	40,4% (N=94)
	300 мг q2w		45,7% (N=94)
Изменение % BSA относительно исходного значения	300 мг qw	-19,6	-37,5
	300 мг q2w		-39,2
% пациентов с IGA 0 или 1 и снижением относительно исходного значения ≥2 баллов	300 мг qw	13,9%	39,1%
	300 мг q2w		40,2%
Изменение DLQI относительно исходного значения	300 мг qw	-4,5	-8,9
	300 мг q2w		-9,6
Изменение POEM относительно исходного значения	300 мг qw	-4,3	-11,4
	300 мг q2w		-11,9
% пациентов с EASI-75 среди пациентов с предыдущим применением ЦсА	300 мг qw	26,4% (N=72)	56,5% (N=69)
	300 мг q2w		58,0% (N=69)
Средняя еженедельная доза ТКС, применяемого в течение периода лечения	300 мг qw	25,1	17,5 (0,0003)
	300 мг q2w		15,0
Изменение HADS относительно исходного значения	300 мг qw	-2,3	-5,2
	300 мг q2w		-6,1

Р-значение, если не приведено, для конечных показателей оценки эффективности в структуре тестирования составляло <0,0001

[0174] Порядок конечных показателей соответствовал предварительно указанной 40 структуре порядка тестирования в SAP. Все вторичные конечные показатели кроме связанных с АЕ конечных показателей были статистически значимыми при уровне значимости 5%.

[0175] В Таблице 3 приведены некоторые сообщаемые пациентами конечные показатели и улучшения по сравнению с исходными значениями

Таблица 3: Влияние дупилумаба на отдельные сообщаемые пациентами конечные показатели

		Плацебо+ТКС (N=108)	300 мг дупилумаба q2w +ТКС (N=107)
Исходное значение			
5	SCORAD VAS бессонница, среднее ±SD	4,3±3,29	4,6±3,27
POEM score, среднее ±SD	19,1±5,99	19,3±6,21	
NRS зуда			
Процент пациентов с улучшением ≥4 балла на Неделе 16, n/N1 ^b (%)	13/91 (14,3)	43/94 (45,7) ***	
Процент пациентов с улучшением ≥3 балла на Неделе 16, n/N1 ^c (%)	19/98 (19,4)	56/99 (56,6) ***	
SCORAD VAS			
Среднеквадратическое изменение относительно исходного значения к Неделе 16 (±SE)			
10	Бессонница ^d	-0,7 (0,25)	-3,0 (0,25) ***
Среднеквадратическое процентное изменение относительно исходного значения к Неделе 16 (±SE)			
Бессонница ^e	85,8 (34,3)	-61,2 (34,38)*	
Оценка POEM			
15	Среднее изменение относительно исходного значения к Неделе 16 (±SE)	-3,5 (0,65)	-11,7 (0,68) ***
Процент пациентов с улучшением ≥4 балла на Неделе 16, n (%)	45 (41,7)	89 (83,2) ***	
Процент пациентов, указавших 'ни одного дня' или '1-2 дня', n (%)	Исходное значение	Неделя 16	Исходное значение
Число дней на последней неделе, в которые ощущался кожный зуд	3 (2,8)	19 (17,6)	3 (2,8)
20	Число ночей на последней неделе, в которые нарушился сон	47 (43,5)	59 (54,6)
Число дней на последней неделе, в которые кожа кровоточила	44 (40,7)	52 (48,1)	37 (34,6)
Число дней на последней неделе, в которые присутствовали выделения/мокнутые	54 (50,0)	56 (51,9)	45 (42,1)
Число дней на последней неделе, в которые кожа трескалась	20 (18,5)	36 (33,3)	25 (23,4)
25	Число дней на последней неделе, в которые кожа отслаивалась	15 (13,9)	28 (25,9)
Число дней на последней неделе, в которые кожа ощущалась сухость или шершавость кожи	8 (7,4)	21 (19,4)	17 (15,9)
Оценка DLQI			
30	Процент пациентов с DLQI 0 или 1 на Неделе 16, n (%)	12 (11,1)	32 (29,9) **
Среднее изменение относительно исходного значения к Неделе 16 (±SE)	-3,1 (0,58)	-9,7 (0,64) ***	
Процент пациентов с улучшением ≥4 балла к Неделе 16, n (%)	42 (38,9)	85 (79,4) ***	
Процент пациентов, указавших "отсутствие влияния" или "слабое влияние", n (%)	Исходное значение	Неделя 16	Исходное значение
Уровень зуда, раздражения, боли, покалывания	24 (22,2)	46 (42,6)	17 (15,9)
35	Уровень смущения, неловкости	53 (49,1)	68 (63,0)
Препятствия при совершении покупок, домашней деятельности, работе во дворе	68 (63,0)	80 (74,1)	65 (60,7)
Влияние на выбор одежды	47 (43,5)	66 (61,1)	47 (43,9)
Влияние на общественную деятельность, досуг	60 (55,6)	69 (63,9)	56 (52,3)
35	Влияние на сложность при занятии спортом	69 (63,9)	72 (66,7)
Препятствия/сложности при работе или обучении	62 (57,4)	77 (71,3)	59 (55,1)
40	Проблемы при общении с партнером, друзьями, родственниками	72 (66,7)	76 (70,4)
Возникшие нарушения половой жизни	84 (77,8)	80 (74,1)	68 (63,6)‡
45	Насколько сложным является лечение	64 (59,3)	72 (66,7)
‡P<0,05; *P<0,01; **P<0,001; ***P≤0,0001. ^a Означает тяжелое заболевание; ^b Анализ проводили у пациентов с исходной пиковой оценкой NRS зуда ≥4. N1 означает количество пациентов с исходной оценкой NRS ≥4; ^c Анализ проводили у пациентов с исходной пиковой оценкой NRS зуда ≥3. N1 означает количество пациентов с исходной оценкой NRS ≥3; ^d Плацебо+ТКС: n=107, 300 мг дупилумаба q2w +ТКС: n=106; ^e Плацебо+ТКС: n=99, 300 мг дупилумаба q2w +ТКС: n=98; ^f MedDRA Предпочтительные термины. BSA, площадь пораженной поверхности тела; DLQI, Dermatологический индекс качества жизни; EQ-5D, Опросник EuroQoL по пяти аспектам качества жизни; MedDRA, Медицинский словарь терминов нормативной деятельности; NRS, числовая оценочная шкала; PGATE, Общая оценка эффекта лечения пациентом; POEM, Пациент-ориентированная оценка экземы; q2w, раз в 2 недели; SCORAD, Оценка атопического дерматита; SE, стандартная ошибка; ТКС, топический кортикостероид.			

[0176] Безопасность: Лечение дупилумабом плюс сопутствующий ТКС хорошо переносилось и продемонстрировало приемлемый профиль безопасности в течение 16-недельного периода лечения. В Таблице 4 представлены отдельные АЕ в течение 16-недельного периода лечения.

Таблица 4: Выборочный список АЕ

	Плацебо+ТКС (N=108)	300 мг дупилумаба q2w +ТКС (N=107)
Количество пациентов с ТЕАЕ, n (%)	75 (69,4)	77 (72,0)
Назофарингит^f	18 (16,7)	22 (20,6)
Аллергический конъюнктивит^f	7 (6,5)	16 (15,0)
Конъюнктивит^f	3 (2,8)	12 (11,2)
Головная боль^f	9 (8,3)	10 (9,3)
Атопический дерматит^f	16 (14,8)	8 (7,5)
Аллергический ринит^f	1 (0,9)	7 (6,5)
^f MedDRA Предпочтительный термин		

[0177] Во время исследования случаев смерти не регистрировали. Процент пациентов с возникшими при начале лечения нежелательными явлениями (ТЕАЕ) был одинаковым во всех группах лечения. Серьезные нежелательные явления были равномерно

распределены между группами лечения (по 2 явления в каждой группе). В группах комбинированного лечения дупилумабом наблюдали менее тяжелые ТЕАЕ по сравнению с группой плацебо. Лечение дупилумабом не увеличивало частоту инфекций, нежелательные явления в отношении Инфекций и инвазий наблюдали на сопоставимом уровне во всех группах лечения. В группах комбинированного лечения дупилумабом также наблюдали меньше инфекций кожи по сравнению с группой плацебо. В группах лечения дупилумабом наблюдали более высокое число пациентов с конъюнктивитом, причем большее число случаев присутствовало в группе 300 мг Q2W, чем в группе 300 мг QW. Только одно явление было тяжелым по интенсивности, при этом ни один пациент не прекратил лечение из-за АЕ конъюнктивита. Реакции на участке инъекции (ISR) были более распространены в группах дупилумаба, с более высокой частотой в группе 300 мг qw, чем в группе 300 мг q2w; не регистрировали никаких серьезных ISR.

Выводы

[0178] В этом 16-недельном исследовании дупилумаб+ТКС в сравнении с плацебо+ТКС, основной конечный показатель эффективности, EASI-75 на неделе 16, был

достигнут для обеих схем введения доз дупилумаба. Процент респондеров с EASI-75 в неделю 16 составил 29,6% в группе плацебо+ТКС и 62,6% и 59,1% в группах 300 мг дупилумаба q2w +ТКС и на 300 мг дупилумаб qw +ТКС, соответственно. Все установленные ключевые вторичные и другие вторичные конечные показатели оценки эффективности были достигнуты до конечного показателя процента пациентов с инфекцией кожи для группы 300 мг дупилумаба qw +ТКС.

[0179] Дупилумаб с сопутствующим применением ТКС обычно хорошо переносили с приемлемым профилем безопасности.

[0180] У пациентов с зарегистрированным случаем непереносимости или ненадлежащего ответа на ЦсА, или у которых лечение ЦсА в ином отношении не рекомендовано по медицинским показаниям, дупилумаб и сопутствующий ТКС по сравнению с одним ТКС значительно улучшали сообщаемые пациентами показатели зуда, сна, кожных симптомов и QoL, с приемлемым профилем безопасности.

Пример 2: Фармакокинетика, безопасность и эффективность дупилумаба в группе

пациентов педиатрического профиля с умеренным/тяжелым или тяжелым АтД: Результаты клинического исследования фазы 2а

[0181] В данном Примере описана фаза 2а, многоцентрового, открытого, с возрастающими дозами, когортно-последовательного исследования (NCT02407756), 5 которое включало подростков (12-17 лет) с умеренным/тяжелым АтД и детей (6-11 лет) с тяжелым АтД, не поддающимся контролю на топических препаратах. Пациенты получали подкожно однократную дозу 2 мг/кг или 4 мг/кг дупилумаба с последующим наблюдением в течение 8 недель, а затем 4 еженедельных дозы 2 мг/кг или 4 мг/кг.

Цели исследования

[0182] Основная цель исследования состояла в определении безопасности и ФК дупилумаба у пациентов детского и подросткового возраста с умеренным/тяжелым АтД (у подростков возрастом от≥12 до <18 лет) или тяжелым АтД (у детей возрастом от≥6 до <12 лет). Вторичная цель исследования состояла в изучении иммуногенности и эффективности дупилумаба у пациентов детского и подросткового возраста с 15 умеренным/тяжелым АтД (у подростков возрастом от≥12 до <18 лет) или тяжелым АтД (у детей возрастом от≥6 до <12 лет).

Схема исследования

[0183] Данное исследование проводили как многоцентровое, открытое, с возрастающими дозами, когортно-последовательное исследование фазы 2а, в котором 20 исследовали безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК), иммуногенность и эффективность однократной дозы и повторных доз вводимого подкожно (п/к) дупилумаба у пациентов педиатрического возраста с умеренным/тяжелым АтД (у подростков возрастом от≥12 до <18 лет) или тяжелым АтД (у детей возрастом от≥6 до <12 лет), которые не поддавались надлежащему контролю при топическом лечении.

[0184] Были запланированы две когорты с последовательно возрастающими п/к дозами: когорта дозы 1 (2 мг/кг) и когорта дозы 2 (4 мг/кг) до максимальной дозы 300 мг. В каждой когорте дозы было запланировано включение приблизительно 36-40 пациентов, которых должны были включить в 2 возрастных подгруппы: подгруппа А (подростки возрастом от≥12 до <18 лет) и подгруппа В (дети возрастом от≥6 до <12 лет). Регистрацию в исследовании и введение доз начинали с когорты 1А (2 мг/кг, подгруппы подросткового возраста) и последовательно продолжали в когорте 1В (2 мг/кг, подгруппе детей возрастом от≥6 до <12 лет), когорте 2А (4 мг/кг, подгруппе подросткового возраста) и когорте 2В (4 мг/кг, подгруппе детей возрастом от≥6 до <12 лет); анализ безопасности данных из предыдущей когорты (когорт) проводили 30 перед переходом к следующей когорте.

[0185] Исследование состояло из периода скрининга (со дня -35 до дня -1), посещения для оценки исходного состояния, Части А (включающей лечение однократной дозой, сопровождаемое 8-недельным периодом полуплотного анализа ФК) и Части В (включающей 4-недельный период лечения с повторным введением доз [4 еженедельных 40 доз], сопровождаемый 8-недельным периодом последующего наблюдения).

[0186] Пациенты получали сопутствующие препараты (за исключением запрещенных препаратов) при необходимости, продолжая лечение в исследовании. Частоту применения и тип препаратов регистрировали. При наличии медицинских показаний, 45 участвующие в исследовании пациенты получали резервное лечение. Резервное лечение включало более интенсивное топическое лечение (препараты и/или процедуры) перед вынужденным переходом на системные препараты при наличии медицинских показаний. Пациенты, которые получали вынужденное лечение системными кортикоステроидами или системными нестероидными иммунодепрессантами (например, циклоспорином,

метотрексатом, миофенолата мофетилом, имураном и т.д.) во время Части А (лечения однократной дозой и 8-недельного периода полуплотного анализа ФК), которым была необходима такая резервная терапия, приостанавливали участие в исследовании по меньшей мере на 2 недели до начала Части В (т.е. до начала введения повторных доз 5 лечения в исследовании); пациенты, которые получали какую-либо из этих резервных терапий во время периода лечения с повторным введением доз, прекращали применение исследуемого лекарственного средства.

[0187] **Повышение дозы:** Введение доз начинали с когорты 1A. Переход к следующей когорте (1B) осуществляли после того как все первые 8 пациентов, зарегистрированных 10 в когорте 1A, прошли наблюдение в течение по меньшей мере 2 недель, завершили оценку безопасности на неделе 2 (день 15), и были изучены полученные данные. Вводимые дозы повышали в когорте 2A после того как все первые 20 пациентов, зарегистрированных в когортах 1A и/или 1B, прошли наблюдение в течение по меньшей мере 2 недель, завершили оценки безопасности на неделе 2 (день 15), и были изучены 15 полученные данные. Переход к следующей когорте (2B) осуществляли после того как все первые 8 пациентов, зарегистрированных в когорте 2A, прошли наблюдение в течение по меньшей мере 2 недель, завершили оценки безопасности на неделе 2 (день 15), и были изучены полученные данные.

Совокупность пациентов, участвующих в исследовании

20 [0188] Совокупность участвующих в исследовании пациентов включала пациентов педиатрического профиля с умеренным/тяжелым АтД (для подростков в возрасте от ≥ 12 до <18 лет на момент начала исследования) или тяжелым АтД (для детей в возрасте от ≥ 6 до <12 лет на момент начала исследования), которые не поддавались надлежащему контролю топическими препаратами.

25 [0189] **Критерии включения:** Пациент должен был соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование: (1) Пациенты мужского или женского пола, возрастом от ≥ 6 до <18 лет на момент начала исследования; (2) Диагноз АтД в соответствии с критериями Американской академии дерматологии (Eichenfield et al., 2014, J. Acad. Dermatol. 70: 338-51), установленный по меньшей мере 30 за 1 год до скрининга; (3) Пациенты с недавно задокументированным случаем (в течение 6 месяцев до скринингового посещения) ненадлежащего ответа на достаточный курс амбулаторного лечения топическим препаратом(ами) для лечения АтД, или у которых топическая терапия АтД была в иных отношениях не рекомендована (например, из-за побочных эффектов или риска для безопасности). **ПРИМЕЧАНИЕ:** В рамках

35 настоящего описания ненадлежащий ответ определяют как отсутствие достижения и сохранения ремиссии или низкой активности заболевания (сопоставимой с общей оценкой исследователем [IGA] от 0=чистая кожа до 2=умеренные поражения), несмотря на лечение в течение по меньшей мере 28 дней со схемой применения ТКС средней или высокой активности (\pm ТИК в соответствующих случаях). Побочные эффекты или риск

40 для безопасности, которые могут перевесить потенциальную пользу лечения, включали непереносимость лечения, реакции гиперчувствительности, значительную атрофию кожи и побочные эффекты, связанные с системной абсорбцией. Приемлемая документация включала одновременные записи в карте, которые регистрировали ТКС с или без назначения ТИК и результат лечения, или документацию исследователя,

45 основанную на коммуникации с лечащим врачом пациента. Если документация не соответствовала требованиям, потенциальные пациенты могли проходить повторный скрининг после того, как была показана неэффективность лечения пациентов ТКС средней/высокой активности (\pm ТИК) в течение предписанной длительности

вышеуказанного лечения. (4) IGA на начало исследования: а. IGA=3 или 4 у подростков возрастом от≥12 до <18 лет; б. IGA=4 у детей возрастом от≥6 до <12 лет; (5) По меньшей мере 10% площадь поверхности тела (BSA), пораженной АтД, на начало исследования.

Примечание: Данный критерий включения был получен при модификации исходных критериев для уточнения, что BSA поражения АтД должна быть основана на оценке, проводимой в начале исследования. (6) Желание и способность соблюдать график посещений клиники и выполнять связанные с исследованием процедуры; (7) С родителем/ сопровождающим лицом или законным опекуном, который способен понять требования в исследовании; (8) Родитель или законный опекун должен предоставить подписанное информированное согласие. Пациенты возрастом≥7 лет (или более старшего возраста, установленного IRB/IEC, и в соответствии с национальными нормативно-правовыми актами и требованиями) должны также предоставить информированное согласие на участие в исследовании, и должны подписать либо отдельную форму IAF, либо ICF; и (9) Родитель или законный опекун/пациент, при необходимости, должен быть способен понять и заполнить связанные с исследованием опросники.

[0190] Критерии исключения: пациента, который соответствовал любому из следующих критериев, исключали из исследования: (1) лечение исследуемым лекарственным средством в течение 8 недель или в течение 5 периодов полувыведения (если это известно), в зависимости от того, что дольше, до посещения для оценки исходного состояния; (2) Следующее лечение в течение 2 недель до посещения для оценки исходного состояния: а. Системные кортикостероиды, б. Иммунодепрессанты/ иммуномодуляторы (например, циклоспорин, миофенолата мофетил, интерферон-гамма, ингибиторы Янус-киназ, азатиоприн или метотрексат), с. Фототерапия для лечения АтД; (3) Лечение следующими биопрепаратами: а. Любые средства, элиминирующие клетки, включающие, без ограничения, ритуксимаб в течение 6 месяцев до посещения для оценки исходного состояния, или пока лимфоциты не вернутся к нормальному уровню, в зависимости от того, что дольше. б. Другие биопрепараты в течение 5 периодов полувыведения (если это известно) или 4 месяцев до посещения для оценки исходного состояния, в зависимости от того, что дольше; (4) Запланированное или ожидаемое применение любых запрещенных лекарственных препаратов и процедур во время лечения в исследовании; (5) лечение живой (аттенуированной) вакциной в течение 3 месяцев до посещения для оценки исходного состояния; (6) активная хроническая или оструя инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными средствами, противопротозойными средствами или противогрибковыми средствами в течение 4 недель до посещения для оценки исходного состояния, или поверхностные инфекции кожи в течение 1 недели до посещения для оценки исходного состояния; (7) Известный или предполагаемый иммунодефицит, включая сведения о перенесенных инвазивных оппортунистических инфекциях (например, туберкулезе, гистоплазмозе, листериозе, кокцидиоидомикозе, пневмоцистозе, аспергиллезе), несмотря на устранение инфекции, или другие рецидивирующие инфекции с аномальной частотой или длительной продолжительностью, предполагающие наличие иммунодефицитного статуса; (8) Известный случай инфицирования вирусом иммунодефицита человека; (9) Активная инфекция вируса гепатита В или С при скрининге или сведения о перенесенной активной инфекции вируса гепатита В или С, сообщаемые во время скрининга; (10) Стойкое (подтвержденное в повторных анализах с интервалом≥2 недели) повышение трансамина (аланинаминотрансферазы [АЛТ] и/или аспартатаминотрансферазы [АСТ]) больше чем с 3-кратным превышением верхней границы нормы (ВГН) в течение периода скрининга; (11) На начало исследования,

наличие любых состояний, перечисленных в качестве критериев прекращения лечения в исследовании; (12) Наличие сопутствующих заболеваний кожи, которые могут повлиять на результаты исследований; (13) Сведения о злокачественном новообразовании в течение 5 лет до посещения для оценки исходного состояния, за исключением полностью вылеченной карциномы шейки матки *in situ* и полностью вылеченной и устраниенной неметастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи; (14) Случай клинического эндопаразитоза (т.е. гельминтной инвазии) в течение 12 месяцев до посещения для оценки исходного состояния, или высокий риск гельминтной инвазии, такой как проживание или недавняя поездка (в течение 12 месяцев до посещения для оценки исходного состояния) в районы, эндемичных для эндопаразитозов, если обстоятельства благоприятствовали контакту с паразитом (например, длительное пребывание, сельские районы или трущобы, отсутствие водопровода, употребление сырой, недоваренной или иным образом потенциально загрязненной пищи, тесный контакт с носителями и переносчиками и т.д.), за исключением последующего медицинского обследования (например, исследования кала, анализов крови и т.д.), исключившего возможность паразитного заражения/инвазии; (15) Сведения о злоупотреблении алкоголем или наркотическими веществами в течение 2 лет до скринингового посещения; (16) Тяжелое сопутствующее заболевание (я), которое может отрицательно сказаться на участии пациента в исследовании. Примеры включают, без ограничения перечисленным, пациентов с короткой предполагаемой продолжительностью жизни, пациентов с неконтролируемым диабетом (гемоглобин A1c \geq 9%), пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью III или IV стадии в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), тяжелые нарушения функции почек (например, пациенты на диализе), гепатобилиарные состояния (например, класса В или С по Чайлду-Пью), неврологические состояния (например, демиелинизирующие заболевания), активные значимые аутоиммунные заболевания (например, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и т.д.) и другие тяжелые эндокринологические, желудочно-кишечные, метаболические, легочные или лимфатические заболевания; (17) Любое другое медицинское или психологическое состояние, в том числе значимые отклоняющие от нормы результаты лабораторных исследований при скрининге, которые указывают на возможное присутствие нового и/или недостаточно известного заболевания, могут представлять необоснованный риск для исследуемого пациента в результате его/ее участия в данном клиническом исследовании, могут сделать участие пациента недостоверным или могут повлиять на оценки в исследовании; (18) Запланированная значимая хирургическая процедура во время участия пациента в данном исследовании; (19) Пациент был членом исследовательской группы или его/ее близким родственником; и (20) Пациенты женского пола, которые были беременными, кормили грудью или планируют забеременеть или кормить грудью во время исследования, или пациенты женского пола с потенциалом деторождения, которые не желали использовать адекватные методы контрацепции в течение всего периода исследования и в течение 120 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

Лечение в исследовании

(0191) Стерильный препарат дупилумаба 150 мг/мл был предоставлен в водной буферной среде, pH 5,0. Его поставляли во флаконе объемом 5 мл, содержащем 2,5 мл (150 мг/мл), с отбиаемым объемом 2,0 мл или 300 мг дупилумаба. Лекарственный препарат для исследования п/к вводил исследователь или другой компетентный персонал

исследовательского центра в следующей дозе и согласно следующим схемам применения:

- Для когорты дозы 1: 2 мг/кг в день 1 в виде однократной дозы в Части А, затем еженедельно, в день 1 до недели 3, в Части В, в виде повторных доз

- Для когорты дозы 2: 4 мг/кг в день 1 в виде однократной дозы в Части А, затем

5 еженедельно, в день 1 до недели 3, в Части В, в виде повторных доз

[0192] Участки подкожной инъекции исследуемого лекарственного средства должны были чередовать в различные квадранты живота (избегая околопупочной и боковых областей), верхние части бедра и плечи, чтобы исключить введение в один и тот же участок в течение 2 недель подряд. Чтобы обеспечить соответствующую оценку

10 возможных реакций на участке инъекции, лекарственный препарат для исследования нужно было вводить только на участках нормально выглядящей кожи.

Основные и вторичные конечные показатели

[0193] Основная цель состояла в определении ФК профилей дупилумаба у пациентов АтД в возрасте от ≥ 6 до < 18 лет. Вторичными конечными показателями были следующие:

- Уровень TEAE

15 • Процентное изменение относительно исходного значения Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI)

• Процентное изменение относительно исходного значения Оценки атопического дерматита (SCORAD)

20 • Процентное изменение относительно исходного значения оценки по Числовой оценочной шкале зуда (NRS)

- Процент пациентов с оценкой IGA 0 или 1

- Изменение относительно исходного значения % BSA, пораженного АтД

Переменные и процедуры в исследовании

25 [0194] Безопасность и переносимость оценивали по основным физиологическим показателям, результатам физикального обследования, клинических лабораторных исследований и клинических оценок. Пациентов просили отслеживать возникновение любых нежелательных явлений (АЕ) с момента предоставления информированного согласия совершеннолетним/несовершеннолетним пациентом до их последнего

30 посещения, предусмотренного в исследовании. Образцы сыворотки собирали для анализа уровней дупилумаба, и ФК параметры вычисляли при использовании данных о концентрации дупилумаба. Образцы сыворотки собирали для анализа ADA и эксплораторных исследований. Эффективность оценивали во время исследования в указанные посещения клиники при использовании NRS зуда, SCORAD и EASI, которые

35 измеряют степень и тяжесть АтД, а также IGA, которая оценивает общую тяжесть АтД.

Результаты

(А) Показатели заболевания на начало исследования

[0195] В данном исследовании регистрировали пациентов подросткового возраста от ≥ 12 до < 18 лет с умеренным/тяжелым АтД (исходная оценка IGA 3 или 4) и детей

40 возрастом от ≥ 6 до < 12 лет с тяжелым АтД (исходная оценка IGA 4; см. критерии включения для каждой возрастной группы). Поэтому показатели заболевания на начало исследования в этих двух возрастных группах отличались.

[0196] **Пациенты подросткового возраста от ≥ 12 до < 18 лет:** Процент пациентов подросткового возраста с диагнозом АтД в указанных возрастных диапазонах в общем 45 был аналогичен в когортах дозы, при этом у большинства пациентов в каждой когорте дозы диагноз был поставлен до наступления 5-летнего возраста (Таблица 1). Средняя длительность АтД также была аналогичной в разных когортах дозы. Как и ожидали, пациенты в подгруппах старшего возраста в каждой когорте дозы имели большую

длительность АтД, чем пациенты младшего возраста. Средние исходные значения для всех оценок АтД соответствовали умеренному/тяжелому АтД. Различия в средней оценке EASI на начало исследования, средней оценке NRS зуда, средней BSA и оценке SCORAD были незначительными и соответствовали ожидаемым значениям в 5 нерандомизированных группах (Таблица 5). В целом, исходные показатели заболевания в 2 когортах дозы были сопоставимыми.

Таблица 5: Перечень исходных показателей заболевания пациентов подросткового возраста от≥12 до <18 лет

	2 мг/кг п/к (N=20)	4 мг/кг п/к (N=20)	Всего (N=40)
Возраст пациента с диагнозом хронического АтД:			
До 5 лет	16 (80%)	18 (90%)	34 (85%)
От 5 до 9 лет	3 (15%)	2 (10%)	5 (12,5%)
От 10 до 17 лет	1 (5%)	0	1 (2,5%)
Длительность АтД (лет) Среднее (SD)	11,8 (4,21)	12,5 (2,28)	12,2 (3,36)
Оценка EASI Среднее (SD)	34,8 (17,00)	28,6 (14,70)	31,7 (16,00)
Число n (%) пациентов с оценкой IGA 3	8 (40%)	11 (55%)	19 (47,5%)
Число n (%) пациентов с оценкой IGA 4	12 (60%)	9 (45%)	21 (52,5%)
Оценка NRS зуда Среднее (SD)	6,1 (2,47)	6,9 (2,21)	6,5 (2,34)
Число n (%) пациентов с оценкой NRS зуда ≥3	18 (90%)	19 (95%)	37 (92,5%)
Число n (%) пациентов с оценкой NRS зуда ≥4	15 (75%)	18 (90%)	33 (82,5%)
BSA Среднее (SD)	52,2 (24,78)	45,9 (25,34)	49 (24,94)
SCORAD Среднее (SD)	68,0 (13,19)	63,0 (14,43)	65,5 (13,88)

BSA, площадь поверхности тела; EASI, Индекс площади поражения и тяжести экземы; IGA, Общая оценка исследователем; NRS, Числовая оценочная шкала; SAF, совокупность анализа безопасности; п/к, подкожный; SCORAD, Оценка атопического дерматита; SD, стандартное отклонение

[0197] Пациенты возрастом от≥6 до <12 лет: Процент пациентов возрастом от≥6 до <12 лет с диагнозом АтД в указанных возрастных диапазонах в общем был аналогичен в когортах дозы, при этом у большинства пациентов в каждой когорте дозы диагноз был поставлен до наступления 5-летнего возраста (Таблица 2). Средняя длительность АтД в когортах дозы также была аналогичной. Как и ожидали, пациенты в подгруппах старшего возраста в каждой когорте дозы имели большую длительность АтД, чем пациенты младшего возраста. Средние исходные значения для всех оценок АтД соответствовали тяжелому/умеренному АтД. Различия в средней оценке EASI на начало исследования, средней оценке NRS зуда, средней BSA и оценке SCORAD были незначительными и соответствовали ожидаемым значениям в нерандомизированных группах (Таблица 6). В целом, исходные показатели заболевания в 2 когортах дозы были сопоставимыми.

Таблица 6: Перечень исходных показателей заболевания - дети возрастом от≥6 до <12 лет

	2 мг/кг п/к (N=18)	4 мг/кг п/к (N=19)	Всего (N=37)
Возраст пациента с диагнозом хронического АтД:			
До 5 лет	16 (88,9%)	19 (100%)	35 (94,6%)
От 5 до 9 лет	2 (11,1%)	0	2 (5,4%)
Длительность АтД (лет) Среднее (SD)	6,8 (2,46)	7,4 (2,24)	7,1 (2,33)
EASI Среднее (SD)	32,9 (15,53)	38,8 (18,64)	35,9 (17,22)
Число n (%) пациентов с оценкой IGA 3	1 (5,6%)	0	1 (2,7%)
Число n (%) пациентов с оценкой IGA 4	17 (94,4%)	19 (100%)	36 (97,3%)
NRS зуда Среднее (SD)	6,4 (2,23)	6,7 (2,35)	6,6 (2,27)
Число n (%) пациентов с NRS зуда ≥3	18 (100%)	18 (94,7%)	36 (97,3%)
Число n (%) пациентов с NRS зуда ≥4	18 (100%)	17 (89,5%)	35 (94,6%)
BSA Среднее (SD)	59,0 (22,49)	62,3 (30,34)	60,7 (26,49)

SCORAD Среднее (SD)	66,4 (13,06)	72,7 (12,96)	69,7 (13,22)
BSA, площадь поверхности тела; EASI, Индекс площади поражения и тяжести экземы; IGA, Общая оценка исследователем; NRS, Числовая оценочная шкала; SAF, совокупность анализа безопасности; п/к, подкожный; SCORAD, Оценка атопического дерматита; SD, стандартное отклонение			

(В) Сведения о перенесенных заболеваниях

⁵ [0198] Сведения о перенесенных заболеваниях оценивали при использовании общего опросника, а специфические сведения об атопических заболеваниях собирали при использовании специализированного опросника, который позволял выявить обширную информацию об атопических заболеваниях.

¹⁰ [0199] Пациенты подросткового возраста от >12 до <18 лет: Все пациенты подросткового возраста (100%) имели по меньшей мере 1 патологию в анамнезе, обнаруженную при использовании общего опросника. Наиболее часто сообщаемыми патологиями, не связанными с АтД, согласно предпочтительным терминам MedDRA, у ≥30% пациентов в целом являлись: пищевая аллергия (45,0%), астма (45,0%), аллергия на домашнюю пыль (35,0%), сезонная аллергия (35,0%), аллергический ринит (35,0%)

¹⁵ и аллергия на животное (30,0%). Аллергический конъюнктивит в анамнезе присутствовал у 11 пациентов (27,5%).

²⁰ [0200] На основе специализированного опросника по атопическим заболеваниям, процент пациентов с семейным анамнезом атопических/аллергических заболеваний был аналогичным в двух когортах дозы. Наиболее частым атопическим/аллергическим заболеванием в семейном анамнезе пациентов был АтД (37,5% в общем). Наиболее частым атопическим/аллергическим заболеванием в семейном анамнезе пациентов в когорте дозы 2 мг/кг был АтД (50,0%), тогда как в когорте дозы 4 мг/кг это были Другие аллергии (30,0%). Наиболее распространенным текущим атопическим/аллергическим заболеванием кроме АтД были Другие аллергии (60,0% в общем; 55,0% в когорте дозы 2 мг/кг и 65,0% в когорте дозы 4 мг/кг). В общем, 30,0% всех пациентов указали на текущее присутствие аллергического конъюнктивита, и у 37,5% присутствовала текущая астма, о которых более часто сообщали пациенты в когорте дозы 4 мг/кг. Пять процентов пациентов перенесли атопическое/аллергическое заболевание. Наиболее распространенным перенесенным атопическим/аллергическим заболеванием была астма, о которой сообщали с аналогичной частотой в обеих когортах дозы.

²⁵ [0201] Пациенты возрастом от >6 до <12 лет: Все пациенты возрастом от ≥6 до <12 лет (100%) имели по меньшей мере 1 патологию в анамнезе, обнаруженную при использовании общего опросника. Наиболее часто сообщаемыми патологиями, не связанными с АтД, согласно предпочтительным терминам MedDRA, у ≥30% пациентов в целом являлись: пищевая аллергия (67,6%), аллергический ринит (51,4%), аллергия на домашнюю пыль (48,6%), астма (43,2%) и сезонная аллергия (35,1%). Аллергический конъюнктивит в анамнезе присутствовал у 9 пациентов (24,3%). В целом сведения о перенесенных заболеваниях были аналогичными в когортах дозы. Различия между когортами дозы включали более высокий процент пациентов с пищевой аллергией (73,7%, 61,1%), аллергией на молоко (15,8%, 5,6%) и аллергическим конъюнктивитом (31,6%, 16,7%) в когорте дозы 4 мг/кг, чем в когорте дозы 2 мг/кг, соответственно. Процент пациентов с аллергией на животное (38,9%, 5,3%), грибковой аллергией (16,7%, 5,3%) и аллергическим ринитом (61,1%, 42,1%) был выше в когорте дозы 2 мг/кг, чем в когорте дозы 4 мг/кг, соответственно.

³⁰ [0202] На основе специализированного опросника по атопическим заболеваниям, процент пациентов с семейным анамнезом атопических/аллергических заболеваний был выше в когорте дозы 4 мг/кг, чем в когорте дозы 2 мг/кг. Наиболее частым атопическим/аллергическим заболеванием в семейном анамнезе пациентов был АтД

(32,4% в общем). Наиболее частым атопическим/аллергическим заболеванием в семейном анамнезе пациентов в когорте дозы 2 мг/кг был аллергический ринит (33,3%), тогда как в когорте дозы 4 мг/кг это был АтД (36,8%). Наиболее распространенным текущим атопическим/аллергическим заболеванием кроме АтД были другие аллергии и пищевая аллергия (64,9% в общем каждая). Процент пациентов с текущей пищевой аллергией был выше в когорте дозы 4 мг/кг (73,7%), чем в когорте дозы 2 мг/кг (55,6%). В общем, 21,6% всех пациентов указали на текущее присутствие аллергического конъюнктивита, и у 43,2% присутствовала текущая астма, о которых более часто сообщали пациенты в когорте дозы 4 мг/кг.

(С) Предыдущие лекарственные терапии/процедуры

[0203] Предшествующие лекарственная терапии/процедуры определяют как прием лекарственных средств или выполненные процедуры до первого введения лекарственного средства в исследовании.

[0204] Пациенты подросткового возраста от >12 до <18 лет: Все пациенты

подросткового возраста ранее проходили по меньшей мере 1 лекарственное лечение. Наиболее часто используемым ($\geq 50\%$ всех пациентов) ранее классом терапевтических средств были дерматологические препараты кортикоидов (97,5%), антигистаминные средства для системного применения (67,5%) и другие дерматологические препараты (67,5%). Предыдущее применение лекарственных средств было в общем аналогичным в 2 когортах дозы. Дерматологические препараты кортикоидов включали активные (Группа III; 87,5% пациентов в общем), слабоактивные (Группа I; 35,0% пациентов в общем), умеренно активные (Группа II; 27,5% пациенты в общем) и высокоактивные (Группа IV; 12,5%). В общей сложности 7 пациентов подросткового возраста (17,5%) имели случай применения системного глюокортикоида. Тринадцать пациентов сообщали о предыдущем использовании нестероидного системного иммунодепрессанта, который включал циклоспорин и имуран. Девять пациентов подросткового возраста (22,5%) сообщили по меньшей мере об 1 предыдущей процедуре. Предыдущими процедурами, о которых сообщили >1 пациента, являлись ультрафиолетовая (УФ) терапия (7,5% пациентов в общем) и фототерапия (5,0% пациентов в общем).

[0205] Пациенты возрастом от >6 до <12 лет: Все пациенты возрастом от ≥ 6 до <12 лет ранее проходили по меньшей мере 1 лекарственное лечение. Наиболее часто используемым ($\geq 50\%$ всех пациентов) ранее классом терапевтических средств были дерматологические препараты кортикоидов (97,3%), антигистаминные средства

для системного применения (91,9%), эмолиенты и защитные средства (70,3%) и другие дерматологические препараты (70,3%). Предыдущее применение лекарственных средств было в общем аналогичным в 2 когортах дозы. Дерматологические препараты кортикоидов включали активные (Группа III; 83,8% пациентов в общем), умеренно активные (Группа II; 43,2% пациентов в общем), слабоактивные (Группа I; 29,7% пациентов в общем) и высокоактивные (Группа IV; 10,8%). О предыдущем применении системного глюокортикоида сообщали 11 пациентов (29,7%). Десять пациентов сообщали о предыдущем применении нестероидного системного иммунодепрессанта, включая циклоспорин и имуран. Семь пациентов (18,9%) сообщали по меньшей мере об 1 предыдущей процедуре. Предыдущие процедуры, о которых сообщали >1 пациента в общем, включали УФ-терапию (10,8% пациентов в общем) и фототерапию (5,4% пациентов в общем).

(D) Сопутствующие лекарственные терапии и процедуры

[0206] Пациенты подросткового возраста от >12 до <18 лет: Большинство пациентов

подросткового возраста (97,5%) получили по меньшей мере 1 сопутствующий препарат в течение всего исследования. Наиболее часто используемым ($\geq 25\%$ всех пациентов) классом сопутствующих терапевтических средств в течение всего исследования были дерматологические препараты кортикоидов (75,0%), антигистаминные средства

5 для системного применения (67,5%), эмолиенты и защитные средства (45,0%), другие дерматологические препараты (42,5%) и препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (27,5%). В общей сложности 77,5% пациентов использовали сопутствующие препараты для лечения АтД во время исследования, включая 85,0% пациентов в когорте дозы 2 мг/кг и 70,0% пациентов в когорте дозы 4

10 мг/кг. Применение любого ТКС было больше в когорте дозы 2 мг/кг, чем в когорте дозы 4 мг/кг. Наиболее часто применяемым ТКС в обеих когортах дозы являлся активный ТКС (Группа III). Применение ТИК также было больше в когорте дозы 2 мг/кг, чем в когорте дозы 4 мг/кг. В обеих когортах дозы наиболее часто применяемым ТИК являлся таクロимус. Число пациентов подросткового возраста, которые

15 использовали любое сопутствующее лечение АтД, было выше в течение Части А (31 [77,5%]), чем в течение Части В (11 [27,5%]). Применение ТКС и ТИК у подростков было выше в обеих когортах дозы в течение Части А по сравнению с Частью В. Применение системных кортикоидов было низким и сопоставимым в Части А и Части В.

20 [0207] Пациенты возрастом от ≥ 6 до <12 лет: Большинство пациентов возрастом от ≥ 6 до <12 лет (97,3%) получали по меньшей мере 1 сопутствующий препарат во время всего исследования. Наиболее часто используемым ($\geq 25\%$ всех пациентов) классом сопутствующих терапевтических средств в течение всего исследования были антигистаминные средства для системного применения (89,2%), дерматологические

25 препараты кортикоидов (89,2%), эмолиенты и защитные средства (75,7%), другие дерматологические препараты (48,6%), препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (40,5%), которые могут совпадать с астмой в качестве сопутствующей патологии, и антибактериальные средства для системного применения (27,0%). В общей сложности 91,9% пациентов возрастом от ≥ 6 до <12 лет использовали

30 сопутствующие препараты для лечения АтД во время исследования, включая 88,9% пациентов в когорте дозы 2 мг/кг и 94,7% пациентов в когорте дозы 4 мг/кг. Применение любого ТКС было аналогичным в когортах дозы, и наиболее часто в обеих когортах дозы применяли активный ТКС (Группа III). Применение ТИК было больше в когорте дозы 2 мг/кг, чем в когорте дозы 4 мг/кг. В обеих когортах дозы наиболее часто

35 применяли ТИК являлся таクロимус. Число пациентов возрастом от ≥ 6 до <12 лет, которые требовали применения любого сопутствующего лечения АтД, было выше в течение Части А (33 [89,2%]), чем в течение Части В (10 [27%]). Применение ТКС и ТИК также было выше в течение Части А, чем в течение Части В в обеих когортах дозы. В возрастной группе от ≥ 6 до <12 лет применение системного иммунодепрессанта не

40 требовалось ни в течение Части А, ни в течение Части В.

(E) Эффективность

[0208] В исследовании были зарегистрированы 40 подростков/38 детей (средний Индекс площади поражения и тяжести экземы [$EASI \pm SD = 31,7 \pm 16,00 / 35,9 \pm 17,22$]); 22,5% подростков/16,2% детей не отвечали ≥ 1 предыдущее системное лечение.

45 Фармакокинетический профиль дупилумаба был аналогичен взрослым (мишень-опосредованное распределение лекарственного средства). Никаких новых показателей, представляющих риск для безопасности, не было обнаружено по сравнению с взрослыми.

[0209] В группе пациентов подросткового возраста дупилумаб, вводимый в виде

однократной дозы 2 мг/кг или 4 мг/кг, вызвал значимое и быстрое уменьшение активности заболевания у пациентов в неделю 2 (уменьшение на 34% и 51% оценки EASI относительно исходного значения для доз 4 мг/кг и 2 мг/кг, соответственно).

Повторные еженедельные дозы дупилумаба приводили к дополнительному снижению тяжести заболевания у пациентов в обеих когортах дозы. В Неделю 12 у подростков в когортах 2 мг/4 мг исходная оценка EASI значительно улучшилась на 66,4%/69,7%, а пиковая оценка по Числовой оценочной шкале зуда (NRS) - на 30,8%/37,6%; у 10%/35% была достигнута Общая оценка исследователем (IGA) 0-1.

[0210] Дупилумаб, вводимый в виде однократной дозы 2 мг/кг или 4 мг/кг, вызвал

значимое и быстрое уменьшение активности заболевания у пациентов в неделю 2 (уменьшение на 37% и 33% оценки EASI относительно исходного значения для доз 4 мг/кг и 2 мг/кг, соответственно). Повторные еженедельные дозы дупилумаба приводили к дополнительному снижению тяжести заболевания у пациентов в обеих когортах дозы. В Неделю 12 у детей в когортах 2 мг/4 мг исходная оценка EASI значительно улучшилась на 76,2%/63,4%, а пиковая оценка по шкале NRS зуда - на 41,6%/39,6%; 16,7%/21,1% достигли IGA 0-1.

[0211] В целом, обе изученные схемы применения показали значимую клиническую эффективность в обеих педиатрических возрастных группах. Однократные дозы дупилумаба 2 мг/кг и 4 мг/кг приводили к быстрому уменьшению признаков и симптомов

АтД в обеих возрастных группах. Повторные еженедельные дозы обеспечивали улучшенный и более стойкий ответ, чем однократная доза, в обеих возрастных группах. Этот клинический ответ наблюдали у пациентов с высокой активностью заболевания на начало исследования, у которых одобренные доступные методы лечения их заболевания не были эффективными.

Выводы

[0212] Дупилумаб, вводимый в однократной и повторных еженедельных дозах 2 мг/кг и 4 мг/кг в течение 4 недель, в целом был безопасным и хорошо переносимым в обеих педиатрических возрастных группах, включенных в данное исследование. У пациентов педиатрического профиля с АтД, фармакокинетический профиль дупилумаба

соответствовал ФК профилю взрослых; дупилумаб обеспечивал клиническую эффективность (включая уменьшение зуда) с более высокой скоростью, чем наблюдали в клинических исследованиях у взрослых, с аналогичным профилем безопасности.

Пример 3: Прерывание лечения не влияло на эффективность или безопасность дупилумаба при длительном применении: открытое исследование фазы 3

[0213] В клинической практике может произойти прерывание лечения. Цель данного исследования состоит в определении влияния прерывания лечения на безопасность и эффективность дупилумаба при длительном применении.

[0214] В данном Примере представлен промежуточный анализ продолжающегося многоцентрового, открытого исследования (NCT01949311) лечения дупилумаба в течение до 3 лет. Взрослые с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом (АтД) были зарегистрированы после участия в предыдущих исследованиях дупилумаба. Оценивали безопасность и эффективность в неделю [Нед] 52 у ранее не получавших дупилумаб (дупилумаб-наивных) и повторно применявших дупилумаб (перерыв >13 Нед между первоначальным и открытым исследованием) пациентов.

[0215] Из 1491 пациента, прошедших лечение, в этот анализ были включены 116 наивных и 290 повторно проходивших лечение пациентов (включая пациентов, которые закончили лечение или досрочно прекратили лечение до Нед52). Наивные и повторно проходившие лечение пациенты имели 432,5 и 371,0 нежелательных явлений/100

пациенто-лет (AE/100 ПЛ), 11,7 и 5,4 серьезных AE/100 ПЛ, и 2,6% и 2,8% досрочно прекратили лечения из-за АЕ, соответственно; случаев смерти не зарегистрировали. На Нед52 49,1%/50,7% наивных/повторно проходивших лечение пациентов имели Глобальную оценку исследователем 0 или 1, и 73,3%/80,7% достигли EASI-75 (от исходного значения в первоначальном исследовании); пиковые оценки по Числовой оценочной шкале зуда на Нед52 снизились на 64,9% и 60,6% относительно исходного значения в первоначальном исследовании у наивных и повторно проходивших лечение пациентов. В целом, оценка эффективности во все моменты времени до Нед52 показала аналогичные результаты в разных группах.

[0216] В заключение следует отметить, что прерывание лечения дупилумабом более чем на 3 месяца не оказывало влияния на конечные показатели оценки безопасности или эффективности у взрослых с умеренным или тяжелым АтД по сравнению с пациентами, не получавшими лечения.

Пример 4: Эффективность и безопасность дупилумаба у взрослых пациентов с атопическим дерматитом, которые являлись кандидатами на системное лечение циклоспорином: анализ в подгруппах из однолетнего исследования

[0217] Атопический дерматит (АтД) - хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может сохраняться в течение десятилетий, требуя системной терапии в течение длительных периодов времени. Циклоспорин (ЦсА) обеспечивает быстрый и широкий иммуносупрессивный эффект, но его длительное применение ограничено из-за рисков для безопасности, включающих артериальную гипертензию и нарушение функции почек и печени. Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело против рецептора интерлейкина (IL)-4 альфа, ингибирует цитокины 2-го типа, IL-4 и IL-13. Безопасность и эффективность дупилумаба при длительном применении была исследована в клиническом исследовании фазы 3 (NCT02260986).

[0218] В данном Примере описано 1-летнее, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у взрослых с умеренным/тяжелым АтД и случаем ненадлежащего ответа на топические кортикоステроиды (ТКС). Пациентов рандомизировали 3:1:3 (300 мг дупилумаба раз в неделю [QW], раз в две недели [q2w], или плацебо). Пациенты получали сопутствующий ТКС низкой и/или средней активности, доза которого могла быть снижена и отменена в зависимости от клинического ответа. Топические ингибиторы кальциневрина могли применять на участках, которые считали нерекомендованными для ТКС.

[0219] В данном примере сравнивается эффективность и безопасность дупилумаба в сравнении с плацебо в двух подгруппах пациентов в совокупности: пациенты, которые имели задокументированный случай ненадлежащего ответа или непереносимость ЦсА, или рассматривались в качестве кандидатов для лечения ЦсА, на основе тяжести АтД, но не проходили лечение ЦсА, поскольку оно было противопоказано или нецелесообразно (ЦсА-несоответствующие, n=126), и оставшаяся подгруппа ЦсА-соответствующих пациентов (n=497).

[0220] ЦсА-несоответствующие пациенты имели, в среднем, более тяжелое заболевание, чем ЦсА-соответствующие пациенты, при оценке по Индексу площиади поражения и тяжести экземы (EASI) (средняя исходная оценка $EASI \pm SD$ $36,9 \pm 13,09$ в сравнении с $31,5 \pm 12,66$; номинальное $p < 0,001$ [апостериорный анализ]). На Неделе 52 в обеих подгруппах лечение дупилумабом увеличивало процент пациентов, достигающих 75% улучшения EASI (ЦсА-несоответствующие: 18,6% плацебо, 52,4%/50,0% дупилумаб q2w/qw; ЦсА-соответствующие: 22,4% плацебо, 69,1%/67,0% дупилумаб q2w/qw). Лечение дупилумабом также увеличивало процент пациентов, достигших улучшения ≥ 4 балла

пиковой оценки по Числовой оценочной шкале зуда в Неделю 52 (ЦсА-несоответствующие: 12,3% плацебо, 42,9%/35,6% дупилумаб q2w/qw; ЦсА-соответствующие: 13,0% плацебо, 53,8%/39,7% дупилумаб q2w/qw). Группы лечения имели аналогичные проценты нежелательных явлений, возникших при начале лечения (TEAE) (ЦсА-несоответствующие: 88,5%, 91,7%/88,5%; ЦсА-соответствующие: 88,3%, 87,2%/81,7%).

[0221] В другом анализе эффективность и безопасность дупилумаба сравнивали с плацебо (РВО) через 52 недели в двух подгруппах пациентов совокупности: пациенты, которые ранее получали ЦсА, но ненадлежащим образом отвечали или не переносили ЦсА (подгруппа А; n=114), и оставшаяся совокупность исследования (подгруппа В; n=509). В подгруппе А пациенты в среднем имели более тяжелое заболевание, чем в подгруппе В, согласно оценке по Индексу площасти поражения и тяжести экземы (EASI) (средняя исходная оценка EASI \pm SD: 37,0 \pm 12,70 в сравнении с 31,6 \pm 12,77; номинальное p<0,0001 [апостериорный анализ]). На Неделе 52 в обеих подгруппах лечение дупилумабом увеличивало процент пациентов, достигших 75% улучшения EASI; и процент пациентов, достигших улучшения \geq 4 балла пиковой оценки по Числовой оценочной шкале зуда (Таблица 7). Группы лечения имели аналогичные проценты нежелательных явлений, возникших при начале лечения (TEAE) (Подгруппа А: 88,9%, 90,9%/87,0%; Подгруппа В: 83,5%, 87,5%/82,2%).

Таблица 7: Сравнение эффективности дупилумаба у ранее получавших ЦсА пациентов (подгруппа А) и ЦсА-наивных пациентов (подгруппа В)

	Подгруппа А (n=114) Ненадлежащий ответ или непереносимость ЦсА			Подгруппа В (n=509) Оставшиеся пациенты в совокупности исследования		
	РВО \pm TKC (N=52)	Дупилумаб300 мг Q2W \pm TKC (N=19)	Дупилумаб 300 мг QW \pm TKC (N=43)	РВО \pm TKC (N=212)	Дупилумаб 300 мг Q2W \pm TKC (N=70)	Дупилумаб 300 мг QW \pm TKC (N=227)
Пациенты, достигшие EASI-75, n (%)	10 (19.2)	10 (52.6)	21 (48.8)	47 (22.2)	48 (68.6)	152 (67.0)
Пациенты, достигшие улучшения пиковой оценки NRS зуда \geq 4 баллов относительно исходного значения, n/N (%)†	6/51 (11.8)	9/19 (47.4)	16/42 (38.1)	26/198 (13.1)	35/67 (52.2)	81/207 (39.1)
Пациенты по меньшей мере с одним нежелательным явлением, возникшим после начала лечения, n/N (%)‡	48/54 (88.9)	20/22 (90.9)	40/46 (87.0)	218/261 (83.5)	77/88 (87.5)	221/269 (82.2)

† Анализ проводили у пациентов с исходной пиковой оценкой NRS зудом \geq 4. N1 обозначает число пациентов с исходной оценкой NRS \geq 4. EASI-75, 75% улучшение EASI относительно исходного значения; NRS, Числовая оценочная шкала. ‡ N обозначает число пациентов, включенных в совокупность анализа безопасности

[0222] Наиболее распространенными TEAE являлись инфекции верхних дыхательных путей, ринофарингит, конъюнктивит, обострения АтД и реакции на участке инъекции.

[0223] В заключение следует отметить, что длительное лечение дупилумабом значительно уменьшало признаки и симптомы АтД, независимо от задокументированных случаев ненадлежащего ответа или непереносимости ЦсА, даже несмотря на то, что эти пациенты имели значительно увеличенную активность заболевания в начале исследования. Аналогичным образом, дупилумаб уменьшал признаки и симптомы АтД у пациентов, подходящих для лечения ЦсА.

Пример 5: Эффективность и безопасность дупилумаба у взрослых пациентов с атопическим дерматитом, которые являлись кандидатами на лечение циклоспорином: вторичный анализ в подгруппах с объединенными данными из двух рандомизированных исследований Фазы 3

[0224] Введение: Пациенты с атопическим дерматитом (АтД), рефрактерные к

топическому лечению, являются кандидатами на системное лечение. Циклоспорин (ЦсА) одобрен для данного показания, однако его клиническое применение ограничено, прежде всего, из-за рисков для безопасности, включающих артериальную гипертензию и нарушение функции почек и печени. Дупилумаб, полностью человеческое

5 моноклональное антитело против рецептора интерлейкина (IL)-4 альфа, мощно ингибитирует сигнализацию IL-4 и IL-13. Дупилумаб, как сообщали, улучшал результаты лечения АтД и имел приемлемый профиль безопасности в 2 испытаниях фазы 3 с идентичным дизайном, у пациентов с умеренным/тяжелым АтД (NCT02277743 и NCT02277769).

10 [0225] **Цель и методы:** Для оценки эффективности и безопасности дупилумаб в сравнении с плацебо в двух подгруппах объединенной совокупности, пациенты, которые имели задокументированный случай ненадлежащего ответа или непереносимости ЦсА, или рассматривались в качестве кандидатов для лечения ЦсА, на основе тяжести АтД, но не проходившие лечение ЦсА, поскольку оно было противопоказано или

15 нецелесообразно (ЦсА-несоответствующие, n=288), и подгруппа оставшихся ЦсА-соответствующих (n=1091) пациентов (N=1379) с умеренным/тяжелым АтД, заболевание у которых не поддавалось надлежащему контролю топическими препаратами, или у которых топическое лечение было не рекомендовано по медицинским показаниям, были рандомизированы для получения подкожных инъекций плацебо (РВО) или 300

20 мг дупилумаба раз в 2 недели (q2w) или раз в неделю (QW) в течение 16 недель.

[0226] **Результаты:** ЦсА-несоответствующие пациенты имели, в среднем, более тяжелое заболевание, чем ЦсА-соответствующие пациенты при оценке Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI; средняя исходная оценка EASI \pm SD: 36,1 \pm 14,54 в сравнении с 32,1 \pm 13,35; номинальное p<0,0001). В обеих подгруппах лечение

25 дупилумабом увеличивало процент пациентов, достигших 75% улучшение EASI; достигших Общей оценки исследователем 0-1; или сообщивших об улучшении \geq 4 балла пиковой оценки по Числовой оценочной шкале зуда (Таблица 8). Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения, в этих исследованиях являлись ринофарингит, обострения АтД и реакции на участке инъекции. В обеих

30 подгруппах процент пациентов с бактериальным конъюнктивитом (ЦсА-несоответствующие: 1,1%, 3,8%/4,2% - РВО, дупилумаб q2w/qw; ЦсА-соответствующие: 0,3%, 0,6%/1,1%) и конъюнктивитом (ЦсА-несоответствующие: 2,3%, 1,9%/4,2%; ЦсА-соответствующие: 0,3%, 5%/3,3%) был в числовом выражении выше в группах дупилумаба, чем в группах РВО.

35 **Таблица 8: Сравнение эффективности дупилумаба у ЦсА-несоответствующих и ЦсА-соответствующих пациентов**

	ЦсА-несоответствующая подгруппа			ЦсА-соответствующая подгруппа		
	PBO (N=88)	Дупилумаб 300 мг Q2W (N=104)	Дупилумаб 300 мг QW (N=96)	PBO (N=372)	Дупилумаб 300 мг Q2W (N=353)	Дупилумаб 300 мг QW (N=366)
40 Пациенты, достигшие EASI 75, n (%)	10 (11,4)	42 (40,4)	34 (35,4)	51 (13,7)	176 (49,9)	198 (54,1)
Пациенты, достигшие IGA 0-1, n (%)	6 (6,8)	32 (30,8)	27 (28,1)	37 (9,9)	137 (38,8)	143 (39,1)
Пациенты, достигшие улучшения \geq 4 балла пиковой оценки NRS зуда, n/N1 (%) [†]	7/88 (8,0)	33/98 (33,7)	33/91 (36,3)	40/345 (11,6)	135/340 (39,7)	137/338 (40,5)

45 [†] Анализ проводили у пациентов с исходной пиковой оценкой NRS зуда \geq 4. N1 обозначает число пациентов с исходной оценкой NRS \geq 4. EASI-75, 75% улучшение EASI относительно исходного значения; IGA, Общая оценка исследователем; NRS, Числовая оценочная шкала.

[0227] В другом анализе эффективность и безопасность дупилумаба сравнивали с плацебо в двух подгруппах объединенной совокупности: пациенты, которые имели

задокументированный случай ненадлежащего ответа или непереносимости ЦсА (подгруппа А; n=255) и оставшиеся пациенты в совокупности исследования (подгруппа В; n=1124). Пациенты в подгруппе А имели, в среднем, более тяжелое заболевание, чем пациенты в подгруппе В, при оценке по Индексу площади поражения и тяжести экземы (EASI; средняя исходная оценка EASI \pm SD: 37,2 \pm 14,69 в сравнении с 32,0 \pm 13,29; номинальное p<0,0001). В обеих подгруппах лечение дупилумабом увеличивало процент пациентов, достигших 75% улучшения EASI (Таблица 5); достигших Общей оценки исследователем 0-1 (Таблица 9); или сообщивших об улучшении \geq 4 балла пиковой оценки по Числовой оценочной шкале зуда (Таблица 9).

Таблица 9: Сравнение эффективности дупилумаба у пациентов, ранее получавших ЦсА (подгруппа А), и ЦсА-наивных пациентов (подгруппа В)

	Подгруппа А Ненадлежащий ответ или непереносимость ЦсА			Подгруппа В Оставшиеся пациенты в совокупности исследования		
	PBO (N=78)	Дупилумаб 300 мг Q2W (N=94)	Дупилумаб 300 мг QW (N=83)	PBO (N=382)	Дупилумаб 300 мг Q2W (N=363)	Дупилумаб 300 мг QW (N=379)
Пациенты, достигшие EASI 75, n (%)	10 (12,8)	36 (38,3)	29 (34,9)	51 (13,4)	182 (50,1)	203 (53,6)
Пациенты, достигшие IGA 0-1, n (%)	6 (7,7)	28 (29,8)	23 (27,7)	37 (9,7)	141 (38,8)	147 (38,8)
Пациенты, достигшие улучшения \geq 4 балла пиковой оценки NRS зуда, n/N1 (%)†	7/78 (9,0)	30/89 (33,7)	28/82 (34,1)	40/355 (11,3)	138/349 (39,5)	142/379 (40,9)

† Анализ проводили у пациентов с исходной пиковой оценкой NRS зуда \geq 4. N1 обозначает число пациентов с исходной оценкой NRS \geq 4. EASI-75, 75% улучшение EASI относительно исходного значения; IGA, Общая оценка исследователем; NRS, Числовая оценочная шкала.

[0228] **Выводы:** 16-недельная монотерапия дупилумабом значительно уменьшает признаки и симптомы АтД как у пациентов, неподходящих для лечения ЦсА (даже несмотря на то, что эти пациенты имели значительно повышенную активность заболевания в начале исследования), так и у пациентов, подходящих для лечения ЦсА.

Пример 6: Фармакокинетика дупилумаба в долгосрочных исследованиях Фазы 3 у взрослых пациентов с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом

[0229] В данном Примере представлены фармакокинетические данные (ФК) из двух долгосрочных исследований фазы 3, проводимых с целью оценки эффективности и безопасности дупилумаба у взрослых с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом.

[0230] **Методы:** Клиническое исследование представляло собой 52-недельное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование подкожного введения дупилумаба с сопутствующими топическими кортикостероидами (ТКС) у 740 взрослых пациентов (NCT02260986), рандомизированных 3:1:3 в группы плацебо, 300 мг дупилумаба раз в 2 недели (q2w) и 300 мг дупилумаба раз в неделю (QW); пациенты, рандомизированные в группу дупилумаба, получали насыщающую дозу 600 мг. Открытое продленное исследование 300 мг дупилумаба QW (NCT01949311) продолжается у пациентов, которые участвовали в предыдущих исследованиях, при этом также представлены результаты 1076 пациентов, проходивших лечение в течение максимум 68 недель. В данном Примере описаны функциональные концентрации дупилумаба, измеренные в сыворотке из образцов крови в различные моменты времени и проанализированные при использовании описательной статистики.

[0231] **Результаты:** В рандомизированном исследовании средние функциональные концентрации дупилумаба в сыворотке повышались с Недели 2 до Недели 16, достигнув 80 мг/л и 185 мг/л в группах лечения q2w и qw, соответственно. Результаты согласуются с опубликованными данными пациентов, не получающих ТКС, что указывает на то,

что сопутствующее применение не влияет на ФК дупилумаба. Стационарные концентрации сохранялись в течение всей оставшейся продолжительности лечения. Концентрации в группе qw в 52-недельном исследовании были аналогичны концентрациям в открытом продленном исследовании с Недели 20 до Недели 68.

⁵ [0232] **Выводы:** Средние функциональные концентрации дупилумаба в сыворотке были сходными в обоих исследованиях, что указывает на отсутствие зависимого от времени изменения ФК в течение долгосрочного лечения.

Пример 7: Фармакокинетика дупилумаба в подтверждающих исследованиях Фазы 3 у взрослых пациентов с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом

¹⁰ [0233] В данном Примере описаны фармакокинетические данные (ФК) из двух исследований фазы 3, проводимых с целью оценки эффективности и безопасности монотерапии дупилумабом у взрослых с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом.

¹⁵ [0234] **Методы:** Исследования представляли собой многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования под кожного введения дупилумаба у 1379 взрослых пациентов; каждое исследование имело продолжительность 16 недель (NCT02277743 и NCT02277769). Пациентов рандомизировали 1:1:1 в группы плацебо, 300 мг дупилумаба раз в неделю (qw) и 300 мг дупилумаба раз в 2 недели (q2w); пациенты, рандомизированные в группу дупилумаба, получали насыщающую дозу 600 мг. В данном примере представлены функциональные концентрации дупилумаба, измеренные в сыворотке из образцов крови в различные фармакокинетические моменты и проанализированные при использовании описательной статистики.

²⁰ [0235] **Результаты:** Средние функциональные концентрации дупилумаба в сыворотке повышались с Недели 2 до Недели 16, достигнув ~75 мг/л и 180 мг/л в группах лечения 300 дупилумаба q2w и 300 дупилумаба qw, соответственно, с отношением (qw:q2w) 2,4 в Неделю 16. Средние значения C_{trough} в Неделю 12 указывали, что значения C_{trough} дупилумаба находились в равновесном состоянии в Недели 12-16 при обеих схемах введения. Насыщающая доза 600 мг обеспечивала быстрое приближение к равновесному состоянию в дозе q2w, достигая ~80% C_{trough} Недели 12 на Неделе 4. С дозой qw ~67% C_{trough} Недели 12 достигалась на Неделе 4.

³⁰ [0236] **Выводы:** Фармакокинетический профиль дупилумаба в исследованиях фазы 3 согласуется с клиническими исследованиями ранней фазы, и отношение C_{trough} в Неделю 16 было близко к дозе, пропорциональной исследуемым схемам q2w и qw.

Пример 8: Влияние дупилумаба на фармакокинетику субстратов цитохрома P450 у взрослых пациентов с умеренным/тяжелым атопическим дерматитом: открытое исследование Фазы I

³⁵ [0237] В данном исследовании оценивали влияние дупилумаба на ФК 5 СYP изоформ-специфических субстратов СYP, а также безопасность и эффективность дупилумаба в открытом исследовании фазы 1 (NCT02647086).

⁴⁰ [0238] **Методы:** Взрослые с умеренным/тяжелым АтД получали внутрь смесь, состоящую из мидазолама, омепразола, S-варфарина, кофеина и метопролола (метаболизируемых CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2D6, соответственно), в Дни 1 и 36. Подкожно вводили 600 мг дупилумаба в качестве насыщающей дозы в День 45 8, затем еженедельную дозу 300 мг со Дня 15 до Дня 50. Параметры ФК включали отношение геометрических средних (GMR) AUC_{last} (площади под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента до момента определения последней измеримой концентрации) и C_{max} (максимальной наблюдаемой концентрации в плазме),

измеренной в День 1 и День 36, тогда как оценки эффективности включали изменения Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) (по шкале 0-72).

[0239] Результаты: В общей сложности 14 пациентов были зарегистрированы в исследовании (средняя исходная оценка EASI [SD]=29,2 [14,2]), и 13 прошли исследование.

5 Значения GMR и 90% доверительные интервалы для AUC_{last} и для C_{max} (Таблица 10) не указывают ни на какое-либо значимое влияние дупилумаба на ФК мидазолама, омепразола, S-варфарина или кофеина. Из-за небольшого увеличения экспозиции метопролола, блокада сигнализации IL-4/IL-13 дупилумабом может проявляться в малом числовом воздействии на активность CYP2D6, которое считали малым или не имеющим никакой клинической значимости. В общей сложности 3 пациента имели по меньшей мере одно нежелательное явление (AE); наблюдали 1 серьезное AE, ведущее к прекращению лечения (синдром системного воспалительного ответа). Средние оценки EASI (SD) снизились на 59,3% (37,6) и 87,2% (13,4) в Дни 35 и 50, соответственно.

10 Таблица 10: Фармакокинетические отношения геометрических средних (День 36/День 1) для всех анализаторов

Аналит	Фармакокинетический показатель	Отношение геометрических средних	90% CI
20 мидазолам, n=13	C _{max}	1,13	0,93-1,36
	AUC _{last}	0,98	0,89-1,09
25 омепразол, n=13	C _{max}	0,98	0,83-1,15
	AUC _{last}	1,00	0,88-1,12
25 варфарин, n=13	C _{max}	0,96	0,83-1,11
	AUC _{last}	0,90	0,83-0,98
кофеин, n=12	C _{max}	1,05	0,95-1,17
	AUC _{last}	1,12	0,87-1,45
30 метопролол, n=13	C _{max}	1,22	1,05-1,41
	AUC _{last}	1,29	1,10-1,51

90% CI, 90% доверительный интервал; AUC_{last}, площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента до момента определения последней измеримой концентрации; C_{max}, максимальная наблюдаемая концентрация в плазме

[0240] Выводы: Данное исследование показало, что блокада сигнализации IL-4/IL-13 дупилумабом через IL-4Ra не оказывает значимого влияния на активность CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 или CYP2D6 у взрослых пациентов с умеренным/тяжелым АтД. В соответствии с предыдущими исследованиями, дупилумаб имел приемлемый профиль безопасности и обеспечивал существенную клиническую эффективность у пациентов с АтД.

[0241] Объем настоящего изобретения не должен ограничиваться определенными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Фактически, различные модификации изобретения в дополнение к описанным в настоящем документе будут очевидны специалистам в данной области техники из предыдущего описания и сопровождающих фигур. Предполагается, что такие модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

45 1. Способ уменьшения зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя, включающий:
 (а) отбор пациента, имеющего умеренный/тяжелый АтД и являющегося кандидатом на системную терапию, где пациент имеет в анамнезе случай ненадлежащего ответа

или непереносимости системного иммунодепрессанта, и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована; и

(b) введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей ингибитор рецептора интерлейкина-4 (IL-4R), где ингибитором IL-4R является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

2. Способ по п. 1, где у пациента до или во время введения ингибитора IL-4R

присутствует или диагностировано заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из пищевой аллергии, астмы, сезонной аллергии, аллергического ринита, аллергии на домашнюю пыль и аллергического конъюнктивита.

3. Способ по п. 1 или 2, где системный иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из циклоспорина А (ЦсА), метотрексата, микофенолата мофетила, имурана, системных кортикоидов и интерферона-гамма.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где системным иммунодепрессантом является циклоспорин А (ЦсА).

5. Способ по п. 4, где пациент ранее не проходил лечения ЦсА, и терапия ЦсА не рекомендована из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из медицинских противопоказаний, гиперчувствительности к ЦсА или вспомогательным веществам, применения сопутствующего лекарственного средства, запрещенного к применению с ЦсА, повышенного риска вызванного ЦсА нарушения функции почек, повышенного риска вызванного ЦсА нарушения функции печени и повышенного риска серьезных инфекций.

6. Способ по п. 4, где пациент ранее проходил лечение ЦсА, и терапия ЦсА не рекомендована из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из непереносимости, неприемлемой токсичности, ненадлежащего ответа, необходимости применения ЦсА в дозе > 5 мг/кг/день массы тела пациента и необходимости применения ЦсА в течение > 1 года.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где пациенту ранее проводили терапию системным иммунодепрессантом, и терапия системным иммунодепрессантом не должна быть продолжена или возобновлена вследствие:

(а) предыдущей непереносимости и/или неприемлемой токсичности; или

(б) ненадлежащего ответа, определенного как рецидив АтД при снижении дозы

иммунодепрессанта после максимум 6 недель на высокой дозе (5 мг/кг/день) до поддерживающей дозы (2-3 мг/кг/день) или рецидив после минимум 3 месяцев на поддерживающей дозе; или

(с) необходимости иммунодепрессанта в дозах или в течение периода времени, превышающих указанные в инструкции по применению системного иммунодепрессанта.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где ингибитор IL-4R вводят в дозе от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где ингибитор IL-4R вводят в дозе приблизительно 300 мг.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где ингибитор IL-4R вводят в начальной дозе с последующим введением одной или более вторичных доз, где каждую вторичную дозу вводят через 1-4 недели после непосредственно предшествующей дозы.

11. Способ по п. 10, где начальная доза включает от приблизительно 50 до

5 приблизительно 600 мг ингибитора IL-4R.

12. Способ по п. 10 или 11, где каждая вторичная доза включает от приблизительно 25 до приблизительно 400 мг ингибитора IL-4R.

13. Способ по любому из пп. 10-12, где начальная доза включает приблизительно 600 мг ингибитора IL-4R, и каждая вторичная доза включает приблизительно 300 мг
10 ингибитора IL-4R.

14. Способ по любому из пп. 10-13, где

(а) каждую вторичную дозу вводят через одну неделю после непосредственно предшествующей дозы; или

15 (б) каждую вторичную дозу вводят через две недели после непосредственно предшествующей дозы.

15. Способ по любому из пп. 1-7, где IL-4R вводят в начальной дозе, за которой следует одна или большее количество вторичных доз, где:

(а) начальная доза включает 600 мг ингибитора IL-4R, и каждая вторичная доза включает 300 мг ингибитора IL-4R, где каждую вторичную дозу вводят через 2 недели
20 после непосредственно предшествующей дозы; или

(б) начальная доза включает 400 мг ингибитора IL-4R, и каждая вторичная доза включает 200 мг ингибитора IL-4R, где каждую вторичную дозу вводят через 2 недели после непосредственно предшествующей дозы.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где введение ингибитора IL-4R приводит к
25 улучшению АтД-ассоциированного показателя, выбранного из группы, состоящей из следующего:

(а) уменьшение относительно исходного значения Индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) по меньшей мере на 75%;

30 (б) уменьшение относительно исходного значения оценки по Числовой оценочной шкале суда (NRS) по меньшей мере на 45%;

(с) уменьшение относительно исходного значения Оценки атопического дерматита (SCORAD) по меньшей мере на 50%;

(д) уменьшение относительно исходного значения Общей оценки исследователем (IGA) ≥ 2 балла; и

35 (е) уменьшение относительно исходного значения оценки NRS ≥ 3 балла.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где введение ингибитора IL-4R приводит к улучшению по меньшей мере одного сообщаемого пациентом результата лечения, выбранного из группы, состоящей из Общей оценки симптомов пациентом (GISS), Пациент-ориентированной оценки экземы (POEM), оцениваемой пациентами

40 Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и сообщаемого пациентами Дерматологического индекса качества жизни (DLQI).

18. Способ по любому из пп. 1-17, где введение ингибитора IL-4R приводит к уменьшению количества рецидивов или обострений у пациента.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где ингибитор IL-4R вводят подкожно.

45 20. Способ по любому из пп. 1-19, где ингибитор IL-4R вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством или терапией, где второе терапевтическое средство или терапия выбраны из группы, состоящей из топических кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и эмолиентов.

21. Способ по п. 20, где топический кортикостероид (ТКС) выбран из группы, состоящей из ТКС низкой активности, ТКС средней активности и ТКС высокой активности.

22. Способ по п. 20 или 21, где количество ТКС, вводимое пациенту, постепенно

⁵ уменьшают после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

23. Способ по любому из пп. 20-22, где количество ТКС, вводимое пациенту, уменьшают по меньшей мере на приблизительно 20% через 4 недели после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

24. Способ по любому из пп. 20-23, где количество ТКС, вводимое пациенту,

¹⁰ уменьшают приблизительно на 50% через 4 недели после введения первой дозы ингибитора IL-4R.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

²⁰ 27. Способ по любому из пп. 1-26, где ингибитором IL-4R является дупилумаб или его биоэквивалент.

28. Применение ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R) при уменьшении зуда, или лечении атопического дерматита (АтД), или улучшении по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с умеренным/тяжелым АтД и

²⁵ являющегося кандидатом на системную терапию, где пациент имеет в анамнезе случай ненадлежащего ответа или непереносимости системного иммунодепрессанта, и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована, где ингибитором IL-4R является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-области

³⁰ (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную

³⁵ последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

29. Применение ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R) при изготовлении лекарственного средства для уменьшения зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у

⁴⁰ пациента с умеренным/тяжелым АтД и являющегося кандидатом на системную терапию, где пациент имеет в анамнезе случай ненадлежащего ответа или непереносимости системного иммунодепрессанта, и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована, где ингибитором IL-4R является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4R, где антитело или его антигенсвязывающий

⁴⁵ фрагмент включают три HCDR-области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

30. Применение по п. 28 или 29, где:

- 5* (а) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; или
- (b) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают тяжелую цепь, *10* включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; или
- (c) ингибитором IL-4R является дупилумаб или его биоэквивалент.

31. Применение по любому из пп. 28-30, где:

- (a) ингибитор IL-4R вводят подкожно; или
- 15* (b) ингибитор IL-4R содержится в шприце; или
- (c) ингибитор IL-4R содержится во флаконе; или
- (d) ингибитор IL-4R содержится в автоинъекторе; или
- (e) ингибитор IL-4R содержится в устройстве доставки, представляющем собой ручку, где, необязательно, устройство доставки, представляющее собой ручку, является *20* предварительно заполненным.

32. Применение фармацевтической композиции для уменьшения зуда, или лечения атопического дерматита (АтД), или улучшения по меньшей мере одного АтД-ассоциированного показателя у пациента с умеренным/тяжелым АтД и являющегося кандидатом на системную терапию, где пациент имеет случай ненадлежащего ответа *25* или непереносимости системного иммунодепрессанта, и/или где терапия системным иммунодепрессантом не рекомендована, где композиция включает терапевтически эффективное количество ингибитора рецептора интерлейкина-4 (IL-4R), где ингибитором IL-4R является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают IL-4R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают три HCDR-*30* области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR-области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; HCDR2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; HCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; LCDR1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; LCDR2 включает аминокислотную *35* последовательность SEQ ID NO: 7; и LCDR3 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

33. Применение по п. 32, где:

- (а) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; или
 - (b) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; или
 - 45* (c) ингибитором IL-4R является дупилумаб или его биоэквивалент.
34. Применение по п. 32 или 33, где:
- (а) ингибитор IL-4R предназначен для подкожного введения; или
 - (б) ингибитор IL-4R содержится в шприце; или

(с) ингибитор IL-4R содержится во флаконе; или
(д) ингибитор IL-4R содержится в автоГИНЬекторе; или
(е) ингибитор IL-4R содержится в устройстве доставки, представляющем собой ручку,
где, необязательно, устройство доставки, представляющее собой ручку, является
5 предварительно заполненным.

35. Применение по любому из пп. 32-34, где:

- (а) фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до
приблизительно 600 мг ингибитора IL-4R; или
(б) фармацевтическая композиция содержит приблизительно 300 мг ингибитора IL-
10 4R; или
(с) фармацевтическая композиция содержит приблизительно 200 мг ингибитора IL-
4R.

15

20

25

30

35

40

45