

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390821 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.06

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 17/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.08

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННОГО С ОХ40

(31) 63/089,809; 63/116,365; 63/233,592

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.09; 2020.11.20; 2021.08.16

Сато Мицуо, Нагата Йосинори,  
Оогаки Кендзи, Имаи Нобуюки,  
Симабе Мунетаке (JP)

(33) US

(86) PCT/JP2021/037481

(87) WO 2022/075476 2022.04.14

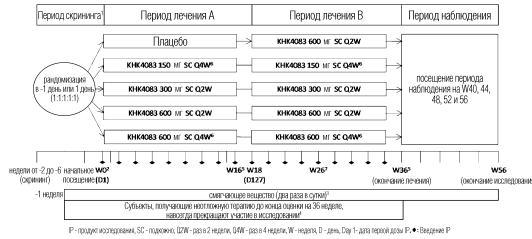
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

КИОВА КИРИН КО., ЛТД. (JP)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к антителам против ОХ40 для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с ОХ-40, таких как атопический дерматит. В частности, в настоящем изобретении представлена схема введения, посредством которой лечат атопический дерматит с помощью антител против ОХ40.



202390821 A1

178062702 A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577670EA/042

### СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННОГО С OX40

#### Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к антителам против OX40 для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с OX40, таких как атопический дерматит. В частности, в настоящем раскрытии представлена схема введения, которая лечит атопический дерматит с помощью антител против OX40.

#### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Атопический дерматит (AD) является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, поражающим как взрослых, так и детей, с распространенностью до 20% во всем мире (NPL 1). Стандартное лечение воспаления кожи включает местное лечение, такое как местные кортикостероиды или мазь такролимуса. В то время как пероральная терапия, включающая циклоспорин и системные кортикостероиды, может быть эффективной в случаях AD, трудно поддающегося местному лечению, существует потребность в улучшенных лекарствах для лечения AD, трудно поддающегося местному лечению.

[0003] Активация подгрупп Т-клеток, таких как Th2, с помощью OX40 (CD134) может иметь значение в патологии воспалительных заболеваний кожи, таких как AD.

[0004] OX40 (CD134) является членом семейства генов рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). OX40 преимущественно экспрессируется вскоре после антигенной активации Т-клеток, включая CD4- и CD8-положительные Т-клетки; Т-хелперы типа 1, типа 2 и типа 17; и регуляторные Т-клетки, положительные по транскрипционному фактору FOXP3 (FoxP3)/положительные по CD4. OX40 участвует в размножении и выживании антигенспецифических Т-клеток. Во время воспаления лиганд OX40 (OX40L) экспрессируется главным образом на активированных антигенпрезентирующих клетках и эндотелиальных клетках. Сшивание OX40 с помощью OX40L приводит к повышению выживаемости и пролиферации Т-клеток и стимулирует полезные воспалительные процессы, а также патологические аутоиммунные заболевания.

[0005] В нескольких моделях заболеваний человека на животных, таких как астма, воспалительное заболевание кишечника, отторжение трансплантата, аутоиммунный диабет, реакция «трансплантат против хозяина» (GvHD), артрит, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, было показано, что блокирование пути OX40/OX40L защищает от вредной активации Т-клеток.

[0006] Лечение пациентов, страдающих опосредованным OX40 заболеванием, или профилактика такого заболевания требует разработки стратегий введения и доз блокирующих OX40 средств. В PTL 1 описаны антитела, которые специфически связываются с OX40, но не описаны стратегии введения и дозы для использования таких антител для лечения или профилактики опосредованного OX40 заболевания. В одном подходе в PTL 2 представлен запланированный тест введения антител против OX40 в

течение не более 16 недель для лечения атопического дерматита. Однако в PTL 2 не рассматривалось введение антител против ОХ40 в течение более длительного периода времени, чем 16 недель, и не сообщалось о каких-либо результатах введения антител против ОХ40 субъектам-людям.

[0007] Соответственно, сохраняется потребность в способе введения антител против ОХ40 для лечения опосредованного ОХ40 заболевания, такого как АД, у нуждающегося в этом субъекта, который доказал бы свою безопасность и эффективность.

[Список ссылок]

[Патентная литература]

[0008] [PTL 1] US 2010/0196359

[PTL 2] WO 2019/229155

[Непатентная литература]

[0009] [NPL 1] Nakagawa et al. J. of Dermatological Science, 99: 82-89, 2020

### **Сущность настоящего изобретения**

[0010] Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающему подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции для использования при лечении связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитела против ОХ40 вводят пациенту подкожно в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

[0011] В некоторых вариантах осуществления антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

[0012] В некоторых вариантах осуществления введение продолжают в течение по меньшей мере 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения.

[0013] В некоторых вариантах осуществления связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.

[0014] В некоторых вариантах осуществления антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.

[0015] В некоторых вариантах осуществления дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.

[0016] В некоторых вариантах осуществления связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

[0017] В некоторых вариантах осуществления связанное с ОХ40 иммунное или

аллергическое заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения.

[0018] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу терапии или композиции для применения при лечении связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитела против ОХ40 комбинируют с известным местным средством, таким как стероид.

[0019] В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против ОХ40 представляет собой КНК4083. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающего подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции для применения в способе терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающем подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе. В некоторых вариантах осуществления антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления введение продолжают в течение по меньшей мере 16 недель, 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения. В некоторых вариантах осуществления связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели. В некоторых вариантах осуществления дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело против ОХ40 представляет собой КНК4083. В некоторых вариантах осуществления 300 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 24 недель, а затем вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления 300 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 24 недель, а затем вводят один раз в 8 недель. В некоторых вариантах осуществления 300 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 16 недель, а затем вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления 300 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 16 недель, а затем вводят один раз в 8 недель. В некоторых вариантах осуществления 150 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 24 недель, а затем вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления 150 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 24 недель, а затем вводят один раз в 8 недель. В некоторых вариантах

осуществления 150 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 16 недель, а затем вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления 150 мг антител против ОХ40 вводят один раз в 2 недели в течение 16 недель, а затем вводят один раз в 8 недель.

#### **[Краткое описание чертежей]**

[0020] [Фиг. 1] На фиг. 1 (фиг. 1) показано краткое изложение дизайна исследования.

[Фиг. 2] На фиг. 2 (фиг.2) показан график, показывающий доли достигнутого EASI-75 в группах введения.

[Фиг. 3] На фиг. 3 (фиг. 3) представлен график, показывающий процентные изменения показателей EASI в группах введения по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 4] На фиг. 4 (фиг. 4) представлен график, показывающий процентные изменения в группах введения количества положительных по ОХ40 Т-хелперов в крови по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 5] На фиг. 5 (фиг. 5) представлен график, показывающий пропорцию достижения EASI-75 (каждую неделю).

[Фиг. 6] На фиг. 6 (фиг. 6) представлен график, показывающий процентные изменения (%) показателей EASI в группах введения по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 7] На фиг. 7 (фиг. 7) представлен график, показывающий время (в неделях) до рецидива без введения КНК4083 для пациентов, достигших EASI-75 на W36.

[Фиг. 8] На фиг. 8 (фиг. 8) представлен график, показывающий процентные изменения общего количества положительных по ОХ40 Т-хелперов (%) в крови по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 9] На фиг. 9 (фиг. 9) представлен график, показывающий процентное изменение количества незанятых положительных по ОХ40 Т-хелперов (%) в крови по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 10] На фиг. 10 (фиг. 10) представлен график, показывающий процентное изменение количества положительных по ОХ40 клеток (%) в верхних слоях дермы по сравнению с исходным уровнем.

[Фиг. 11] На фиг. 11 (фиг. 11) представлен график, показывающий процентное изменение значения TARC (%) в крови по сравнению с исходным уровнем.

#### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

[0021] Настоящее изобретение относится к антагонистическим антителам против ОХ40 для применения при лечении субъектов, страдающих опосредованным ОХ40 заболеванием или расстройством. В настоящем изобретении также предложен способ лечения опосредованного ОХ40 заболевания или расстройства путем введения субъекту терапевтически эффективного количества раскрытых антагонистических антител против ОХ40.

[0022] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу терапии связанного с ОХ40 иммунного или аллергического заболевания, включающему подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз в течение

периода от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.

[0023] **Определения**

[0024] В рамках настоящего изобретения, если не указано иное, технические и научные термины имеют значения, обычно понятные специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение. Если не указано иное, материалы, реагенты и т.п., на которые делается ссылка в последующем описании и примерах, можно получить из коммерческих источников.

[0025] В рамках настоящего изобретения формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если прямо не указано, что они обозначают только единственное число.

[0026] Термин «приблизительно» означает, что обсуждаемое число не ограничено точным числом, указанным в настоящем документе, и предназначено для обозначения чисел, по существу близких к указанному числу, не выходя за рамки объема изобретения. В рамках настоящего изобретения термин «приблизительно» понятен специалистами в данной области техники и варьируется в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Если есть случаи использования термина, которые непонятны специалистам в данной области с учетом контекста, в котором он используется, «приблизительно» означает до плюс-минус 10% конкретного термина.

[0027] В рамках настоящего изобретения термин «субъект» включает любого человека или животное, отличное от человека. Термин «не являющееся человеком животное» включает всех позвоночных, например, млекопитающих и не млекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, земноводные, рептилии и т.д. Предпочтительно субъектом является человек.

[0028] «Пациент» для целей настоящего изобретения включает как людей, так и других животных, предпочтительно млекопитающих и наиболее предпочтительно человека. Таким образом, антитела согласно настоящему изобретению находят применение как при лечении человека, так и в ветеринарии. Термин «лечение» в настоящем изобретении включает терапевтическое лечение, а также меры профилактики или подавления заболевания или расстройства. Так, например, успешное введение антител до начала заболевания приводит к лечению заболевания. В качестве другого примера, успешное введение антител после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомами заболевания включает лечение заболевания.

[0029] «Лечение» также включает введение антител после появления заболевания с целью искоренения заболевания. Успешное введение антител после начала и после того, как развились клинические симптомы, с возможным ослаблением клинических симптомов и, возможно, улучшением течения заболевания, включает лечение заболевания. «Нуждающиеся в лечении» включают млекопитающих, уже страдающих заболеванием или нарушением, а также млекопитающих, предрасположенных к заболеванию или нарушению, включая тех, у которых заболевание или нарушение необходимо предотвратить.

[0030] **ОХ40 и антитела против ОХ40**

[0031] В рамках настоящего изобретения термин «OX40 человека» включает варианты, изоформы и видовые гомологи OX40 человека. Использование термина «OX40 человека» в данном документе охватывает все известные или еще не обнаруженные аллели и полиморфные формы OX40 человека. Если специально не указано иное, термины «OX40 человека», «OX40» или «рецептор OX40» использованы взаимозаменяемо и означают «OX40 человека».

[0032] OX40L является членом суперсемейства TNF и также известен как gp34 или CD252. OX40L также был обозначен как CD252 (кластер дифференцировки 252) и имеет регистрационный номер базы данных последовательностей P23510 (Swiss-Prot) или Q6FGS4 (Uniprot). OX40L экспрессируется на поверхности активированных В-клеток, Т-клеток, дендритных клеток и эндотелиальных клеток.

[0033] Термин «антитела против OX40» включает антитела или их фрагменты, которые связываются с OX40, например OX40, в выделенной форме. Термин «антитело или его фрагмент, который связывается с OX40 человека» включает антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с вариантами, изоформами и видовыми гомологами OX40 человека. Антитела против OX-40 могут связывать OX40 с аффинностью (KD) 200 нМ или менее, предпочтительно 100 нМ или менее, более предпочтительно 50 нМ или менее, более предпочтительно 20 нМ или менее, более предпочтительно 10 нМ или менее, даже более предпочтительно 5 нМ или менее.

[0034] Термин «антагонистическое антитело» использован в данном документе для обозначения антитела, которое способно ингибировать и/или нейтрализовать биологическую сигнальную активность OX40, например, блокируя связывание или существенно уменьшая связывание OX40 с лигандом OX40 и, таким образом, ингибируя или нарушая сигнальный путь, запускаемый OX40, и/или ингибируя или уменьшая опосредованный OX40 клеточный ответ, такой как пролиферация лимфоцитов, экспрессия цитокинов или выживание лимфоцитов.

[0035] В рамках настоящего изобретения термин «антитело» включает целые антитела и любые их антигенсвязывающие фрагменты или отдельные цепи. «Антитело» относится к гликопротеину, содержащему по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, или его антигенсвязывающий фрагмент. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (обозначаемой в данном документе VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (обозначаемой в данном документе VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые являются гипервариабельными по последовательности и/или участвуют в распознавании антигена и/или обычно образуют структурно определенные петли, чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными

областями (FR или FW). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FW, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. Аминокислотные последовательности FW1, FW2, FW3 и FW4 вместе составляют «не-CDR-область» или «неудлиненную область CDR» VH или VL, как указано в настоящем документе.

[0036] Антитела сгруппированы в классы, также называемые изотипами, которые генетически определяются константной областью. Константные легкие цепи Fluman классифицируются как легкие цепи каппа (CK) и лямбда (CX). Цепи Fleavy классифицируются как мю (m), дельта (d), гамма (y), альфа (a) или эpsilon (e) и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. Таким образом, в рамках настоящего изобретения термин «изотип» означает любой из классов и/или подклассов иммуноглобулинов, определяемых химическими и антигенными характеристиками их константных областей. Известными изотипами иммуноглобулинов человека являются IgG1 (IGHG1), IgG2 (IGHG2), IgG3 (IGHG3), IgG4 (IGHG4), IgA1 (IGHA1), IgA2 (IGHA2), IgM (IGHM), IgD (IGHD) и IgE (IGHE). Так называемый псевдоген иммуноглобулина гамма человека IGHGP представляет собой дополнительный ген тяжелой константной области иммуноглобулина человека, который был секвенирован, но не кодирует белок из-за измененной области переключения (Bensmana M et al., (1988) *Nucleic Acids Res.* 16(7): 3108). Несмотря на наличие измененной области переключения, псевдоген иммуноглобулина гамма человека IGHGP имеет открытые рамки считывания для всех тяжелых константных доменов (CH1-CH3) и шарнира. Все открытые рамки считывания для его тяжелых константных доменов кодируют белковые домены, которые хорошо совпадают со всеми константными доменами иммуноглобулина человека с предсказанными структурными особенностями. Этот дополнительный псевдогамма-изотип упоминается в данном документе как IgGP или IGHGP. Сообщалось о других псевдогенах иммуноглобулина, таких как псевдогены P1 и P2 константного домена тяжелой цепи эpsilon иммуноглобулина человека (IGHEP1 и IGH EP2). Класс IgG наиболее часто используется в терапевтических целях. У человека этот класс включает подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. У мышей этот класс включает подклассы IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c и IgG3.

[0037] Антитела согласно настоящему изобретению могут представлять собой антагонистические антитела против OX40 для применения при лечении пациентов, страдающих опосредованными OX40 расстройствами. В настоящем изобретении также предложен способ лечения опосредованного OX40 расстройства путем введения пациенту терапевтически эффективного количества раскрытых антагонистических антител против OX40.

[0038] В одном аспекте терапевтического способа в соответствии с настоящим изобретением антитело против OX40 используют для лечения опосредованного OX40 расстройства, при этом антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH),



содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

[0039] Примеры константных областей, содержащихся в антителе против OX40 согласно изобретению, включают константную область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и константную область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. Примером антитела против OX40 согласно изобретению является моноклональное антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0040] В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой КНК4083.

[0041] Последовательности определяющей комплементарности области (CDR) антитела против OX40 согласно изобретению могут быть определены в отношении консенсусных последовательностей каркаса человека (обозначаемых ниже как FR) и последовательностей зародышевой линии человеческого антитела, описанных в Kabat et al. [Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services (1991)], как аминокислотные последовательности FR антител человека. Кроме того, CDR также могут быть определены системой нумерации ImMunoGeneTics (IMGT). Последовательности CDR, определенные с помощью нумерации Kabat, нумерации IMGT или любого другого известного метода с использованием вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельной области легкой цепи (VL) SEQ ID NO: 2, также включены в последовательности CDR антител против OX40 согласно изобретению.

**[0042] Заболевание или расстройство, связанное с OX40.**

[0043] В рамках настоящего изобретения термин «связанное с OX40 заболевание» может быть любым заболеванием или нарушением, связанным с aberrантной передачей сигнала OX40. Термины «связанное с OX40 заболевание» и «опосредованное OX40 заболевание» используются взаимозаменяемо и считаются эквивалентными терминами.

[0044] В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 заболевание может быть заболеванием, вызванным вредной активацией T-клеток, опосредованной OX40. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с OX40, может представлять собой астму, воспалительное заболевание кишечника, отторжение трансплантата, аутоиммунный диабет, реакцию «трансплантат против хозяина» (GvHD), артрит или экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

[0045] В некоторых вариантах осуществления способ терапии, раскрытый в настоящем документе, может быть использован для лечения связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание

представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

[0046] В рамках настоящего изобретения атопический дерматит (AD) означает воспалительное заболевание кожи, характеризующееся интенсивным зудом (например сильным зудом) и шелушащимися и сухими экзематозными поражениями. Термин «атопический дерматит» включает без ограничения атопический дерматит, вызванный или связанный с дисфункцией эпидермального барьера, аллергией (например аллергией на определенные продукты, пыльцу, плесень, пылевых клещей, животных и т.д.), радиационным воздействием и/или астмой. Настоящее раскрытие охватывает способы лечения пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой формой AD. В рамках настоящего изобретения термин «AD от умеренного до тяжелого» характеризуется интенсивным зудом, обширными поражениями кожи, которые часто осложняются персистирующими бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями. AD от умеренного до тяжелого также включает хроническую форму AD у пациентов. Во многих случаях хронические поражения включают утолщенные бляшки кожи, лихенификацию и фиброзные папулы. Пациенты, страдающие AD от умеренного до тяжелого, также, как правило, имеют поражение более 10% кожи тела или 10% площади кожи в дополнение к поражению глаз, рук и складок тела.

[0047] Эффективность в изобретении можно оценить на основе индекса, например, EASI (индекс площади и тяжести экземы), SCORAD (балльная оценка атопического дерматита), IGA (общая оценка исследователя), BSA (площадь поверхности тела), NRS зуда (числовая оценочная шкала), нарушение сна NRS, DLQI (дерматологический индекс качества жизни), TARC (тимус и регулируемый активацией хемокин) и тому подобное, но индекс этим не ограничен. «Улучшение связанных с AD параметров эффективности» означает снижение одного или нескольких из IGA, BSA, EASI, SCORAD, TEWL, DLQI или NRS зуда по сравнению с исходным уровнем.

[0048] В соответствии со способом лечения согласно настоящему изобретению показатель EASI пациента может быть снижен по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере на 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 75% или более или 80% или более.

[0049] Общая оценка исследователя (IGA): IGA представляет собой оценочную шкалу, используемую в клинических исследованиях для определения тяжести AD и клинического ответа на лечение на основе 5-балльной шкалы в диапазоне от 0 (чистая) до 4 (тяжелая/очень тяжелая). Каждая шкала IGA определяется, например, следующим образом:

[0050] 0=чистая: нет воспалительных признаков атопического дерматита (нет

эритемы, нет уплотнения/образования папул, нет лихенификации, нет намокания/образования корок). Может присутствовать поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация.

[0051] 1=Почти чистая: едва заметная эритема, едва заметная индурация/образование папул и/или минимальная лихенификация. Нет намокания или образования корок.

[0052] 2=Легкая: легкая, но отчетливая эритема (розовая), легкая, но отчетливая индурация/образование папул и/или легкая, но отчетливая лихенификация. Нет намокания или образования корок.

[0053] 3=Умеренная: отчетливо заметная эритема (тускло-красная), отчетливо заметное уплотнение/образование папул и/или отчетливо заметная лихенификация. Может присутствовать намокание и образование корок.

[0054] 4=Тяжелая: выраженная эритема (темно- или ярко-красная), выраженная индурация/образование папул и/или выраженная лихенификация. Заболевание широко распространено. Может присутствовать намокание или образование корок.

[0055] Индекс площади и тяжести экземы (EASI) представляет собой проверенный показатель, используемый в клинической практике и клинических исследованиях для оценки тяжести и распространенности АД. Исследователь или назначенное лицо оценивает тяжесть четырех характеристик заболевания АД по шкале от «0» (отсутствует) до «3» (тяжелая). Кроме того, площадь поражения АД нужно оценивать в процентах от площади головы/шеи, туловища (включая область гениталий), верхних и нижних конечностей (включая ягодицы) и преобразовывать в баллы от 0 до 6 (Hanifin et al, 2001).

[0056] Балльная оценка атопического дерматита (SCORAD) представляет собой проверенный инструмент, используемый в клинических исследованиях и клинической практике, который был разработан для стандартизации оценки степени и интенсивности АД. Степень АД оценивается в процентах от каждой определенной области тела и сообщается как сумма всех областей с максимальной оценкой 100% (присваивается как «А» в общем расчете SCORAD). Интенсивность 6 специфических симптомов АД оценивают по следующей шкале: отсутствие (0), легкая (1), умеренная (2) или тяжелая (3) (максимум 18 суммарных баллов, обозначенных как «В»). в общем расчете SCORAD). Субъективная оценка зуда и бессонницы регистрируется для каждого симптома субъектом или родственником по визуально-аналоговой шкале (VAS), причем 0 - отсутствие зуда (или бессонницы), а 10 - самый сильный вообразимый зуд (или бессонница) с максимально возможной оценкой 20. Этот параметр оценивается как «С» в общем расчете SCORAD. SCORAD рассчитывается как:  $A/5+7B/2+C$  (Kunz et al., *Dermatology*, 195(1):10-9, 1997).

[0057] Для числовой шкалы оценки зуда (NRS зуда) субъекты отвечают на вопрос о наибольшей степени их зуда в течение предыдущих 24 часов, выбирая одну из оценок от 0 до 10, причем 0 означает отсутствие зуда, а 10 означает сильнейший зуд, какой только можно представить.

[0058] Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) представляет собой

заполняемую субъектом утвержденную анкету качества жизни, состоящую из 10 вопросов, которая охватывает 6 областей, включая симптомы и чувства, повседневную деятельность, отдых, работу и учебу, личные отношения и лечение. Категории ответов включают «немного», «много» и «очень много» с соответствующими баллами 1, 2 и 3, соответственно; Ответы «совсем нет», «не относится к делу» оцениваются как «0». Суммарные значения варьируются от 0 до 30 (т.е. от меньшего к большему ухудшению), и изменение на 5 баллов по сравнению с исходным считается клинически значимым (Finlay and Khan, *Clin Exp Dermatol.*, May;19(3):210-6, 1994; Basra et al., *Br J Dermatol.*, Nov; 159(5):997-1035).

[0059] Для Общей индивидуальной оценки признаков (GISS) отдельные компоненты поражений АД (эритема, инфильтрация/образование папул, эксфолиация и лихенификация) оценивают в целом (т. е. каждый оценивается для всего тела, а не по анатомической области) по 4-балльной шкале (от 0=отсутствие до 3=тяжелая) с использованием критериев оценки тяжести EASI.

[0060] Площадь поверхности тела (BSA), пораженная АД, оценивают для каждой части тела (возможный наивысший балл для каждой области: голова и шея [9%], передняя часть туловища [18%], спина [18%], верхние конечности [18%], нижние конечности [36%] и гениталии [1%]) и выражают как процент от всех основных частей тела вместе взятых.

[0061] Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) представляет собой инструмент для скрининга тревоги и депрессии у непсихиатрических групп населения; повторное введение также дает информацию об изменениях эмоционального состояния пациента (Zigmond and Snaith, 1983; Herrmann, 1997). HADS состоит из 14 пунктов, по 7 для симптомов тревоги и депрессии; возможные оценки варьируются от 0 до 21 для каждой субшкалы. Для обеих субшкал рекомендуются следующие пороговые значения: от 7 до 8 для возможного присутствия, от 10 до 11 для вероятного присутствия и от 14 до 15 для тяжелой тревоги или депрессии.

[0062] Ориентированная на пациента оценка экземы (РОЕМ) представляет собой утвержденную анкету из 7 пунктов, используемую в клинической практике и клинических исследованиях для оценки симптомов заболевания у детей и взрослых (Charman et al, 2004). Формат представляет собой ответ на 7 пунктов (сухость, зуд, шелушение, растрескивание, потеря сна, кровотечение и слезотечение) в зависимости от частоты за последнюю неделю (т. е. 0=не было, 1=от 1 до 2 дней, 2=от 3 до 4 дней, 3=от 5 до 6 дней и 4=все дни) с системой подсчета очков от 0 до 28; общий балл отражает заболеваемость, связанную с заболеванием.

[0063] EuroQol-5D (EQ-5D) представляет собой стандартизированный показатель состояния здоровья, разработанный EuroQOL Group для предоставления простого общего показателя состояния здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D состоит из 2 частей: описательной системы и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQVAS). Описательная система EQ-5D включает следующие 5 параметров: подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Каждый параметр имеет 3 уровня воспринимаемых проблем: «нет проблем» (уровень 1), «некоторые проблемы» (уровень 2), «крайний уровень проблемы» (уровень 3). Шкала VAS

представляет собой 100-балльную шкалу с конечными точками в диапазоне от 100 - «наилучшее воображимое состояние здоровья» до 0 - «наихудшее воображимое состояние здоровья».

[0064] Анкета по лечению астмы-5 (ACQ-5) представляет собой версию из 5 вопросов Juniper ACQ, которая представляет собой утвержденную анкету для оценки лечения астмы. Анкету нужно использовать только для подгруппы субъектов с астмой в анамнезе.

[0065] Тест для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа (SNOT-22) представляет собой утвержденную анкету для оценки влияния хронического риносинусита на качество жизни (QOL). Анкету нужно использовать только для подгруппы субъектов с хроническими воспалительными состояниями слизистой оболочки носа и/или придаточных пазух (например хронический ринит/риносинусит, назальные полипы, аллергический ринит).

[0066] Общая оценка состояния пациента: субъекты оценивают свое общее самочувствие по 5-балльной шкале Лайкерта от плохого до отличного. Субъектов спрашивают: «Учитывая все аспекты воздействия на вас экземы, укажите, насколько хорошо вы себя чувствуете». Варианты ответов: «Плохо»; «Посредственно»; «Хорошо»; «Очень хорошо»; «Отлично».

[0067] Общая оценка лечения пациентами: субъекты оценивают свою удовлетворенность исследуемым лечением на основе 5-балльной шкалы Лайкерта от плохого до отличного. Испытуемых спросят: «Как бы вы оценили реакцию вашей экземы на исследуемый препарат?» Варианты ответов: «Плохо»; «Посредственно»; «Хорошо»; «Очень хорошо»; «Отлично».

[0068] Параметры биомаркеров атопического дерматита. Настоящее изобретение также включает способы, включающие использование, количественную оценку и анализ параметров биомаркеров атопического дерматита. В рамках настоящего изобретения термин «параметры биомаркера атопического дерматита» означает любой биологический ответ, тип клеток, параметр, белок, полипептид, фермент, активность фермента, метаболит, нуклеиновую кислоту, углевод или другую биомолекулу, которая присутствует или обнаруживается у пациента с атопическим дерматитом. на уровне или количестве, которые отличаются (например больше или меньше) от уровня или количества маркера, присутствующего или обнаруживаемого у пациента без АД. В некоторых вариантах осуществления термин «параметры биомаркера атопического дерматита» включает биомаркер, связанный с воспалением, вызываемым Т-хелперами 2 типа (Th2). Чтобы оценить эффект препарата или степень изменения профиля заболевания в результате лечения, измеряли изменения в транскриптоме АД с использованием групп генов, состоящих из дифференциально экспрессируемых генов между поврежденной и не пораженной в результате АД кожей, что определяли по изменениям складок (обычно кратность изменения более чем в 2 раза). Фенотип заболевания АД представляет собой интеграцию клеточных и молекулярных маркеров, которые определяют патологию

эпидермиса (гиперплазия, нарушения дифференцировки) и иммунную активацию Th2 и Th22. Изменения или купирование этих иммунных и барьерных дефектов следует оценивать с помощью ИНС и RT-PCR.

[0069] Другие иллюстративные биомаркеры, связанные с АД, включают набор цитокинов и хемокинов Th1, Th2, Th22, Th17/Th22, например, K16, Ki67, IFN $\gamma$ , CXCL10, IL-31, IL-4, IL-13, CCL11, CCL17, TSLP, IL-23p19, IL-8 и S100As, хемокин сыворотки, регулируемый тимусом и активацией (TARC/CCL17), эотаксин-3, общий иммуноглобулин E (IgE). Как было показано, хемокин, регулируемый тимусом и активацией, представляет собой хемокин, тесно связанный с тяжестью заболевания при АД и может быть вовлечен в патогенез заболевания.

[0070] Исходные уровни TARC нужно оценивать на предмет потенциальной прогностической ценности ответа на лечение. Эотаксин-3 (CCL26), эотаксин-3 представляет собой хемокин, который, как показано, связан с тяжестью заболевания при АД и может быть вовлечен в патогенез заболевания. Исходные уровни эотаксин-3 оценивают на предмет потенциальной прогностической ценности ответа на лечение. Образцы после обработки оценивают на предмет воздействия антагонистических антител против OX40 на эотаксин-3. Общий иммуноглобулин E (IgE). Пациенты с АД часто имеют повышенный уровень IgE. Было обнаружено, что уровни общего IgE умеренно коррелируют с тяжестью АД и могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Изменения общего IgE отражают не только АД, но и атопию в целом. Исходные уровни IgE оценивают на предмет потенциальной прогностической ценности ответа на лечение. Трансэпидермальная потеря воды (TEWL). Трансэпидермальная потеря воды - это тест функции кожного барьера, с помощью которого измеряет потоотделение или потерю воды через кожу. Эта процедура предполагает неинвазивное нанесение зонда на поверхность кожи на руке или ноге. Проверяют пораженные и непораженные участки кожи.

[0071] В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или аллергическое заболевание представляет собой атопический дерматит от средней до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит от средней до тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения. В других вариантах осуществления опосредованное OX40 заболевание включает инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные, эндотоксический шок, связанный с инфекцией, артрит, ревматоидный артрит, астму, бронхит, грипп, респираторно-синцитиальный вирус, пневмонию, COPD, идиопатический легочный фиброз (IPF), криптогенный фиброзирующий альвеолит (CFA), идиопатическую фиброзирующую интерстициальную пневмонию, эмфизему, воспалительные заболевания органов малого таза, болезнь Альцгеймера, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, болезнь Пейрони, кишечную болезнь, заболевание желчного пузыря, заболевание копчика, перитонит, псориаз, васкулит хирургические спайки, инсульт, диабет I типа, болезнь Лайма, артрит, менингоэнцефалит, аутоиммунный увеит, иммуноопосредованные воспалительные

заболевания центральной и периферической нервной системы, такие как рассеянный склероз, волчанка (например системная красная волчанка) и синдром Гийена-Барра, atopический дерматит, причем atopический дерматит является легким, от легкой до умеренной степени или средней или тяжелой степени, аутоиммунный гепатит, фиброзирующий альвеолит, болезнь Грейвса, IgA-нефропатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь Менъера, пузырьчатку, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, склеродермию, гранулематоз Вегенера, другие аутоиммунные заболевания, панкреатит, травму (хирургическую операцию), реакцию трансплантат против хозяина (GvHD), отторжение трансплантата, сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда, а также атеросклероз, внутрисосудистое свертывание крови, резорбцию костей, остеопороз, остеоартрит, периодонтит, гипохлоргидию, гидраденит и оптикомиелит.

**[0072] Введение и схема введения**

[0073] Антитела или композицию согласно настоящему изобретению можно вводить одним или несколькими путями введения с использованием одного или нескольких из множества способов, известных в данной области. Как будет понятно специалистам в данной области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов. Предпочтительные пути введения включают внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Более предпочтительными путями введения являются внутривенный или подкожный. Фраза «парентеральное введение», используемая в данном документе, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, субкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Альтернативно, антитела согласно изобретению можно вводить непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения антагонистические антитела против OX40 вводят подкожно.

[0074] Введение лекарственных средств, содержащих антагонистические антитела против OX40, может быть описано с точки зрения параметров фармакокинетики (PK). Неограничивающие примеры фармакокинетических параметров включают: максимальную наблюдаемую концентрацию в сыворотке ( $C_{max}$ ), среднюю концентрацию лекарственного средства в плазме ( $C_{avg}$ ), минимальную концентрацию в плазме ( $C_{trough}$ ), последнюю измеримую концентрацию в плазме ( $C_{last}$ ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в момент времени.  $t$  ( $AUC_t$ ), например,  $AUC_{168}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени (время от 0 до 168 часов);

кривая зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до бесконечности (AUCO-inf), время максимальной наблюдаемой концентрации в сыворотке (Tmax), время последней наблюдаемой концентрации в сыворотке (Tlast), кажущийся конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), общий клиренс (CL), кажущийся объем распределения, связанный с конечной фазой ( $V_z$ ), объем распределения в стационарном состоянии ( $V_{ss}$ ), коэффициент накопления (Rac).

[0075] В частности, в настоящем изобретении предложены антагонистические антитела против OX40 для применения при лечении опосредованного OX40 расстройства, причем указанные антитела против OX40 вводят нуждающемуся в этом пациенту внутривенно или подкожно. В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения опосредованного OX40 расстройства, при котором указанные антитела против OX40 вводят нуждающемуся в этом пациенту внутривенно или подкожно.

[0076] Антитела или композицию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде одной или нескольких доз. Термин «доза», используемый в настоящем изобретении, означает количество лекарственного вещества, вводимого в расчете на массу тела субъекта, или общую дозу, вводимую субъекту, независимо от массы его тела.

[0077] В одном варианте осуществления доза представляет собой дозу, выбранную от 50 до 1000 мг, но предпочтительно дозу, выбранную от 75 до 600 мг, более предпочтительно дозу, выбранную от 100 до 600 мг, еще более предпочтительно дозу, выбранную от 150 до 600 мг.

[0078] В другом варианте осуществления изобретения доза может составлять 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 и 600 мг, но предпочтительно 150, 300, 450 или 600 мг, более предпочтительно 150, 300 или 600 мг.

[0079] В одном варианте осуществления изобретения после подкожного введения антител против OX40 в течение по меньшей мере 16 недель антитела против OX40 можно вводить непрерывно, но необязательно вводить непрерывно. Лекарственная форма согласно изобретению может быть любой формой, при условии, что форма подходит для подкожного введения и, например формы для подкожного введения медицинским работником и для подкожного введения путем самостоятельной инъекции также включены в лекарственную форму согласно изобретению. В случае непрерывного введения введение может быть продолжено с той же дозой, что и последняя доза 16-недельной продолжительности введения, и доза также может быть соответствующим образом увеличена или уменьшена. Кроме того, в случае непрерывного введения введение может быть продолжено с теми же интервалами введения, что и последний интервал введения из 16-недельного периода введения, и интервал введения также может быть соответствующим образом скорректирован. В случае корректировки интервала введения интервал введения может быть дополнительно увеличен до трех недель или более, если интервал введения составлял две недели, и интервал введения может быть дополнительно увеличен до пяти недель или более, если интервал введения составлял четыре недели. Примеры интервала введения включают 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 10



недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель и т.п. В случае непрерывного введения введение можно продолжать, например, в течение 20 недель, 22 недель, 24 недель, 34 недель или более. Дозировка или интервал введения также могут быть скорректированы, например, путем прекращения введения, когда наблюдается достаточная эффективность после введения в течение по меньшей мере 16 недель, уменьшения дозировки или удлинения интервала введения. В качестве альтернативы дозировку или интервал введения также можно скорректировать даже до 16 недель, например, путем прекращения введения, когда наблюдается достаточная эффективность, уменьшения дозировки или удлинения интервала введения.

[0080] В изобретении день, когда начинают введение антител против ОХ40, считают днем 1 (начальный день введения антител против ОХ40), а день X введения антител против ОХ40 (день X) отсчитывают от начального дня введения антител против ОХ40. В связи с этим день перед введением антител против ОХ40 считается днем -1. Неделя, на которой начинают введение антител против ОХ40, считается неделей 0, а неделю Y отсчитывают от начальной недели введения антител против ОХ40. Например, вариант, когда «антитела против ОХ40 непрерывно вводят каждые две недели в течение шести недель» или когда «антитела против ОХ40 непрерывно вводят каждые две недели до шестой недели», означает, что начальное введение антител против ОХ40 проводят в 1 день 0 недели, а второе введение, третье введение и четвертое введение проводят в 15 день 2 недели, в 29 день 4 недели и в 43 день 6 недели, соответственно.

[0081] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение продолжают в течение по меньшей мере 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения. В некоторых вариантах осуществления введение антител против ОХ40 продолжают также после 16 недели. В некоторых вариантах осуществления введение антител против ОХ40 или композиции, содержащей антитела против ОХ40, продолжают в течение по меньшей мере 20 недель, 22 недель, 24 недель, 26 недель, 28 недель, 30 недель, 32 недель, 34 недель, 36 недель, 38 недель, 40 недель, 42 недель, 44 недель, 46 недель, 48 недель, 50 недель, 52 недель, 54 недель, 56 недель, 58 недель, 60 недель, 62 недель или 64 недель после начала введения.

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели. В другом варианте осуществления антитела согласно настоящему изобретению вводят подкожно несколькими дозами. В частности, антитела против ОХ40 или композицию, содержащую антитела против ОХ40, вводят один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере по меньшей мере 22 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 26 недель, по меньшей мере 28 недель, по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 32 недель, по меньшей мере 34 недель,

по меньшей мере 36 недель, по меньшей мере 38 недель, по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 42 недель, по меньшей мере 44 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 52 недель, по меньшей мере 54 недель, по меньшей мере 56 недель и более. В некоторых вариантах осуществления антитела против ОХ40 или композицию, содержащую антитела против ОХ40, вводят один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере 6 недель, в течение по меньшей мере 8 недель, в течение по меньшей мере 10 недель, в течение по меньшей мере 12 недель, в течение по меньшей мере 14 недель, в течение по меньшей мере 16 недель, в течение по меньшей мере 18 недель, в течение по меньшей мере 20 недель, в течение по меньшей мере 22 недель, в течение по меньшей мере 24 недель, в течение по меньшей мере 26 недель, в течение по меньшей мере 28 недель, в течение по меньшей мере 30 недель, в течение по меньшей мере 32 недель, в течение по меньшей мере 34 недель, в течение по меньшей мере 36 недель, в течение по меньшей мере 38 недель, в течение по меньшей мере 40 недель, в течение по меньшей мере 42 недель, в течение по меньшей мере 44 недель, в течение по меньшей мере 46 недель, в течение по меньшей мере 48 недель, в течение по меньшей мере 50 недель, в течение по меньшей мере 52 недель, в течение по меньшей мере 54 недель, в течение по меньшей мере 56 недель или более.

[0083] В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающий подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз в период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

[0084] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозу выбирают из 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 и 600 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозу антител против ОХ40 выбирают из 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 и 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза антител против ОХ40 составляет от примерно 50 мг до примерно 2 г, или от примерно 100 мг до примерно 1,5 г, или от примерно 150 мг до примерно 1,2 г, или от примерно 150 мг до примерно 600 мг. Более конкретно, доза антител против ОХ40 составляет по меньшей мере 50 мг, или по меньшей мере 60 мг, или по меньшей мере 70 мг, или по меньшей мере 80 мг, или по меньшей мере 90 мг, или по меньшей мере 100 мг, или по меньшей мере 150 мг, или по меньшей мере 200 мг, или по меньшей мере 250 мг, или по меньшей мере 300 мг, или по меньшей мере 350 мг, или по меньшей мере 400 мг, или по меньшей мере 450 мг, или по меньшей мере 500 мг, или по меньшей мере 550 мг, или по меньшей мере 600 мг, или по меньшей мере 650 мг, или по меньшей мере 700 мг, или по меньшей мере 750 мг, или по меньшей мере 800 мг, или по меньшей мере 850 мг, или по меньшей мере 900 мг, или по меньшей мере 950 мг, или по меньшей мере 1 г, или по меньшей мере 1,2 г, или по меньшей мере 1,5 г. Настоящее раскрытие также включает дозы с любым промежуточным значением между указанными

выше дозами.

[0085] В другом аспекте антитела против ОХ40 вводят в первой дозе, предусматривающей введение по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 и 1000 мг один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 24 недель и более. В другом аспекте антитела против ОХ40 вводят в первой дозе, составляющей от примерно 50 мг до примерно 1 г, или от примерно 150 мг до примерно 800 мг, или от примерно 150 мг до примерно 600 мг, или от примерно 150 мг до примерно 300 мг один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 24 недель и более.

[0086] После первой дозы антитела против ОХ40 можно вводить во второй дозе, составляющей по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 и 1000 мг один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 24 недель и более. После первой дозы антитела против ОХ40 можно вводить во второй дозе, составляющей по меньшей мере от примерно 50 мг до примерно 1 г, или от примерно 150 мг до примерно 800 мг, или от примерно 150 мг до примерно 600 мг, или от примерно 150 мг до примерно 300 мг, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в течение по меньшей мере двух недель, в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере 6 недель, в течение по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 24 недель и более.

#### [0087] **Фармацевтические композиции и комбинированная терапия**

[0088] Способ терапии согласно (1), который комбинируют с известным местным средством, таким как стероид. В некоторых вариантах осуществления способ терапии комбинируют с известным средством для местного применения. В некоторых вариантах осуществления известное средство для местного применения представляет собой стероид. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят как антитела против ОХ40, так и второе средство, выбранное из кортикостероида или ингибитора кальциневрина.

[0089] В другом аспекте антитела против ОХ40 готовят в виде фармацевтической композиции, подходящей для любого из раскрытых в данном документе путей введения. В предпочтительном варианте осуществления антитела против ОХ40 готовят в виде

фармацевтической композиции, пригодной для подкожного введения. В рамках настоящего изобретения термин «фармацевтическая композиция» относится к одному или нескольким активным средствам, приготовленным с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или разбавителем.

[0090] Дополнительные варианты осуществления

[0091] В настоящем документе раскрыто антитело против OX40 для применения при лечении связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и антитела против OX40 подкожно вводят пациенту в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.

[0092] В другом аспекте в настоящем раскрытии представлено применение антител против OX40 для производства фармацевтической композиции для лечения связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и антитела против OX40 вводят пациенту подкожно в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.

[0093] В другом аспекте в настоящем раскрытии представлено применение антител против OX40 для лечения связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и антитела против OX40 подкожно вводят пациенту в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.

[0094] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ терапии связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающий подкожное введение пациенту антител против OX40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе. В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления введение продолжают в течение по меньшей мере 16 недель, 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала

введения. В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.

[0095] В некоторых вариантах осуществления антитела против OX40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.

[0096] В некоторых вариантах осуществления дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.

[0097] В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

[0098] В некоторых вариантах осуществления связанное с OX40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит средней и тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления способ терапии комбинируют с известным средством для местного применения, таким как стероид.

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой КНК4083.

[0100] В другом аспекте в настоящем раскрытии представлены антитела против OX40 для применения в лечении связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, при этом антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и антитела против OX40 вводят пациенту подкожно в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз в период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

[0101] В другом аспекте в настоящем раскрытии представлено применение антител против OX40 для изготовления фармацевтической композиции для лечения связанного с OX40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и антитела против OX40 вводят подкожно больному в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз за период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

[0102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлено применение антител против OX40 для лечения связанного с OX40 иммунного или аллергического заболевания, причем антитело против OX40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и

антитела против ОХ40 подкожно вводят пациенту в дозе от 50 мг до 1000 мг один раз в период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

**[Примеры]**

[0103] Изобретение подробно поясняется ниже на примерах, но изобретение не ограничено примерами.

**[Пример 1]**

[0104] Глобальное, двойное слепое, с контролем плацебо, с параллельными группами исследование фазы II проводили в соответствии со следующим протоколом у пациентов с атопическим дерматитом (AD) от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, и у пациентов с атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени, которым местная терапия не рекомендована с медицинской точки зрения.

[0105] [Таблица А-1]

Основная цель	Конечная точка
Эффективность КНК4083 с четырьмя типами дозировки и введение/четыре дозы оценивают путем сравнения изменений по сравнению с исходным уровнем индекса площади и тяжести экземы (EASI) с изменениями при плацебо после 16-недельного многократного подкожного (SC) введения пациентам с AD от умеренной до тяжелой степени	Изменение на 16 неделе EASI в процентах по сравнению с исходным уровнем

[0106] [Таблица А-2]

Дополнительные цели	Конечные точки
Влияние 16-недельного многократного SC введения КНК4083 на кожное проявление у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени по сравнению с влиянием плацебо	<p>Достижение на 16 неделе снижения EASI по сравнению с исходным уровнем на 50%, 75% и 90% (EASI-50, EASI-75 и EASI-90)</p> <p>Абсолютное изменение на 16 неделе EASI по сравнению с исходным уровнем</p> <p>Абсолютное изменение и изменение в процентах на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем балльной оценки тяжести атопического дерматита (SCORAD)</p> <p>Достижение показателя 0 или 1 и по</p>

	<p>меньшей мере снижения на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем общей оценки исследователя (IGA) тяжести кожного проявления AD на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем</p> <p>Абсолютное изменение на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем площади поверхности тела (BSA) при заболевании AD</p>
<p>Влияние 16-недельного многократного SC введения КНК4083 на зуд и сон у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени по сравнению с результатами плацебо</p>	<p>Абсолютное изменение и изменение в процентах на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем по числовой оценочной шкале зуда (NRS)</p> <p>Абсолютное изменение и изменение в процентах NRS нарушения сна на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем</p>
<p>Влияние 16-недельного многократного SC введения КНК4083 на качество жизни (QoL) у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени по сравнению с влиянием плацебо</p>	<p>Абсолютное изменение на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем по анкете состояния кожи (дерматологический индекс качества жизни DLQI)</p>

[0107] [Таблица А-3]

Дополнительные цели	Конечные точки
<p>Исследовать влияние 36-недельного многократного SC введения КНК4083 на кожное проявление у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени</p>	<p>Абсолютное изменение и изменение в процентах EASI по сравнению с исходным уровнем в каждый оцениваемый момент времени</p> <p>Достижение EASI-50, EASI-75 и EASI-90 в каждый оцениваемый момент времени</p> <p>Абсолютное изменение и изменение в процентах SCORAD по сравнению с исходным уровнем в каждый оцениваемый момент времени</p> <p>Достижение показателя IGA 0 или 1 и по меньшей мере снижения на 2 пункта по</p>

	сравнению с исходным уровнем в каждый оцениваемый момент времени Абсолютное изменение BSA по сравнению с исходным уровнем в каждый оцениваемый момент времени
Исследовать влияние 36-недельного многократного SC введения КНК4083 на зуд и сон у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени	Абсолютное изменение и изменение в процентах NRS зуда по сравнению с исходным уровнем в каждый оцениваемый момент времени Абсолютное изменение и изменение в процентах по сравнению с исходным уровнем NRS нарушения сна в каждый оцениваемый момент времени
Исследовать влияние 36-недельного многократного SC введения КНК4083 на QoL у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени	Абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем DLQI в каждый оцениваемый момент времени

[0108] [Таблица A-4]

Безопасность	Конечные точки
Исследовать безопасность многократного SC введения КНК4083 у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени	Побочные эффекты (TEAE) Значения клинических исследований Жизненно важные функции Стандартная 12 проводная кардиограмма

[0109] [Таблица A-5]

Цели исследования	Конечные точки
Исследовать фармакокинетику и иммуногенность многократного SC введения КНК4083 у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени	Фармакокинетика Концентрация КНК4083 в сыворотке Параметры фармакокинетики (C <sub>max</sub> , C <sub>trough</sub> и т.п.) Антитела против КНК4083
Провести оценку фармакокинетики многократного SC введения КНК4083 у пациентов с AD от умеренной до тяжелой степени	Оценка фармакокинетики Маркеры состояния сыворотки (хемокин, регулируемый тимусом и активацией [TARC] и общий IgE сыворотки)

[0110] Пациенты-субъекты



[0111] Пациенты с АД от умеренной до тяжелой степени, которые плохо поддаются лечению с помощью местного средства, или пациенты с АД от умеренной до тяжелой степени, которым местная терапия не рекомендована с медицинской точки зрения. В связи с этим, чтобы обеспечить возможность оценки эффективности и безопасности у субъектов, которые не использовали какой-либо биофармацевтический препарат, доля зарегистрированных пациентов с медицинскими записями, содержащими биофармацевтический препарат для лечения АД, составляет 50% или менее от всех включенных субъектов.

[0112] Критерии отбора пациентов.

[0113] В клиническое исследование были включены пациенты, отобранные по следующим критериям включения:

[0114] \* Пациенты, которые добровольно подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

[0115] \* Пациенты мужского или женского пола, которым на момент предоставления согласия исполнилось 18 лет и более.

[0116] \* Пациенты с диагнозом АД в соответствии с критериями консенсуса Американской академии дерматологии (Eichenfield et al, 2014) или местными диагностическими критериями за 1 год и более до скрининга.

[0117] \* Пациенты с оценкой EASI 16 или выше при скрининге и на исходном уровне.

[0118] \* Пациенты с оценкой IGA «3: умеренная» или выше как на скрининге, так и на исходном уровне.

[0119] \* Пациенты с BSA 10% или более как при скрининге, так и на исходном уровне.

[0120] \* Пациенты, у которых была признана неадекватная реакция на лечение местными средствами или было подтверждено, что местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения из-за серьезных побочных эффектов или рисков безопасности в течение 1 года до скрининга.

[0121] \* Неадекватный ответ определяется как состояние невозможности достижения и поддержания ремиссии или низкой активности заболевания (соответствует IGA=0 (без поражения) до 2 (легкая степень)) даже после применения местного кортикостероида по меньшей мере умеренной интенсивности (при необходимости совместно вводят ингибитор кальциневрина (средство для местного применения)) в течение по меньшей мере 28 дней (или максимального периода, рекомендованного инструкцией по применению продукта, когда максимальный период короче (например в течение 14 дней в случае местного кортикостероида самого сильного класса)).

[0122] \* Пациенты с лечением в анамнезе АД системной терапией в течение 1 года, также считаются продемонстрировавшими неадекватный ответ на местную терапию, и им можно вводить КНК4083 после соответствующей промывающей терапии.

[0123] \* Важные побочные эффекты или риски для безопасности указывают на

случаи, перекрывающие преимущества лечения, которые представляют собой случаи, в которых исследователь, соисследователь или лечащий врач пациента наблюдают непереносимость лечения, реакцию гиперчувствительности, тяжелую атрофию кожи или непереносимость из-за системных состояний.

[0124] \* Женщины детородного возраста и мужчины репродуктивного возраста должны дать согласие на использование высокоэффективных методов контрацепции в соответствии с руководством, утвержденным в каждой стране, с момента согласия до шести месяцев после окончания приема исследуемого препарата (для женщин) или от начала приема исследуемого препарата до шести месяцев после окончания приема исследуемого препарата (для мужчин). Женщины-пациенты детородного возраста должны показать отрицательные результаты теста сыворотки на беременность при скрининге и показать отрицательные результаты теста на беременность на исходном уровне.

[0125] \* В США и Канаде женщины детородного возраста, которые могут иметь половые сношения с партнером-мужчиной, получившим контрацепцию нехирургическим методом, должны согласиться выбрать и должны использовать один из следующих высокоэффективных методов контрацепции (Clinical Trials Facilitation Group, 2014) с момента получения письменного согласия до шести месяцев после последнего введения исследуемого препарата.

[0126] \* Использование пероральных, инъекционных, трансдермальных или имплантируемых эстроген-прогестагенных комбинированных гормональных контрацептивов должно быть согласовано (по меньшей мере за два месяца до даты скрининга). Субъекты, использующие такой метод менее чем за два месяца до даты скрининга, должны использовать любой из методов, описанных в пунктах b) и c), до тех пор, пока не будет установлен гормональный контрацептив.

[0127] \* Противозачаточные средства с двойным барьером: Использование пессария (колпачка или колпачка для шейки матки/вагинального свода) со спермицидной пеной/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием. В стране, в которой спермицидные презервативы запрещены, можно использовать обычные презервативы со спермицидным кремом. Женский презерватив и мужской презерватив не следует использовать вместе, поскольку одно или оба изделия могут порваться из-за трения между презервативами. Исследователь или соисследователь определяют соответствующую процедуру с субъектом в соответствии со стандартной терапией в стране, в которой вводится исследуемый препарат.

[0128] \* Внутриматочная спираль или внутриматочная контрацептивная система

[0129] \* В Германии женщины детородного возраста и мужчины репродуктивного возраста должны договориться об использовании очень эффективного метода контрацепции, показатель неэффективности которого может составлять менее 1% в год от времени согласия до шести месяцев после последнего введения исследуемого препарата (для женщин) или от начала введения исследуемого препарата до шести месяцев после последнего введения исследуемого препарата (для мужчин). В связи с этим женщины

детородного возраста должны показать отрицательные результаты теста сыворотки на беременность при скрининге и показывать отрицательные результаты теста мочи на беременность, проводимого на исходном уровне и в интервалах введения. Методы контрацепции, которые очень эффективны при правильном использовании, перечислены ниже.

[0130] \*\* Комбинированная (содержащая эстроген и прогестаген) гормональная контрацепция, связанная с ингибированием овуляции

\*\* Пероральное введение

\*\* Интравагинальное введение

\*\* Трансдермальное введение

\*\* Гормональная контрацепция, содержащая только прогестаген, связанная с ингибированием овуляции

\*\* Пероральное введение

\*\* Инъекция

\*\* Имплантация

\*\* Противозачаточное устройство

\*\* Внутриматочная система, высвобождающая гормоны

\*\* Перевязка маточных труб

\*\* Вазэктомия партнера

\*\* Половое воздержание (Половое воздержание считается очень эффективным методом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода исследования).

[0131] Дополнение

[0132] Женщины детородного возраста не включают женщин, подвергшихся постоянному методу стерилизации, женщин в постменопаузе (отсутствие менструаций в течение 12 месяцев или дольше без альтернативной медицинской причины (или в соответствии с местным стандартом постменопаузального периода)) и женщин без детородной функции по анатомическим причинам.

[0133] Критерии исключения. Следующие пациенты были исключены из этого клинического исследования:

[0134] \* Пациенты с тяжелым осложнением, которое, по мнению исследователя или соисследователя, может повлиять на проведение исследования и оценки. Осложнения включают следующие осложнения без ограничения: тяжелое сердечно-сосудистое заболевание (например III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), плохо контролируемый диабет (HbA1c 9% или более), заболевание печени (например класс B или C по классификации Чайлд-Пью), заболевания почек, респираторные заболевания, заболевания крови, заболевания центральной нервной системы, психические расстройства, аутоиммунные заболевания и тому подобное.

[0135] \* Пациенты, имеющие любые из следующих аномальных значений клинических тестов при скрининге.

[0136] \*\* Креатинин сыворотки: более 1,5 мг/дл

\*\* AST или ALT: по меньшей мере в 2,5 раза превышающий верхний предел нормального значения

\*\* Количество нейтрофилов: менее  $1,5 \times 10^3$ /мкл

\*\* Другие аномальные значения клинических тестов, которые исследователь или соисследователи считают влияющими на завершение или оценку этого исследования.

[0137] \* Пациенты с активным злокачественным новообразованием или пациенты с началом или лечением злокачественных новообразований в анамнезе в течение 5 лет до согласия (за исключением интраэпителиальной карциномы шейки матки, подвергнутой радикальному лечению, кожной базально-клеточной карциномы и кожной плоскоклеточной карциномы).

[0138] \* Пациенты со злоупотреблением алкоголем или наркотиками в анамнезе в течение 1 года до даты скрининга или пациенты с алкоголизмом или наркоманией.

[0139] \* Пациенты, которые имели или имеют какое-либо суицидальное поведение.

[0140] \* Пациенты с тяжелой иммунореакцией (сывороточная болезнь, анафилаксия или реакция, подобная анафилаксии) в анамнезе на другие биофармацевтические препараты или любые добавки КНК4083.

[0141] \* Пациенты, заразившиеся инфекциями, требующими системного введения (за исключением перорального введения) антибактериального средства, противогрибкового средства, противовирусного средства и т.п. три раза или более в течение 1 года до базовой даты.

[0142] \* Пациенты, перенесшие активную хроническую или острую инфекцию, требующую лечения путем системного введения антибиотика, противовирусного средства, противопаразитарного средства, противопротозойного средства или противогрибкового средства в течение 4 недель до базовой даты, или заразившиеся инфекцией поверхности кожи в течение 2 недель до базовой даты.

[0143] \* Пациенты, которым была введена живая вакцина (BCG, полиомиелит, корь, краснуха и т.п.) в течение 12 недель до базовой даты. Разрешена иммунизация инактивированными вакцинами (вируса гепатита, пневмококка, менингококка, столбняка, дифтерийного анатоксина, бесклеточного коклюша, инактивированного полиомиелита, вируса папилломы человека, противогриппозными вакцинами, кроме трансназальных противогриппозных вакцин и т.п.).

[0144] \* Пациенты, которым вводили биофармацевтический препарат (включая исследуемый препарат) в течение 12 недель (16 недель в Японии) или пятикратного периода полувыведения (более длительный период) до базовой даты.

[0145] \* Пациенты, получавшие три биофармацевтических препарата или более (включая исследуемый препарат) в течение 2 лет до базовой даты.

[0146] \* Пациенты, участвовавшие в клиническом исследовании препарата или эквивалентном исследовании в течение 4 недель (16 недель в Японии) или пятикратного периода полувыведения (что дольше) до базовой даты и кому вводили исследуемый

препарат (за исключением биофармацевтических препаратов) или использовали неутвержденное медицинское устройство.

[0147] \* Пациенты, которым вводили любое из лекарственных средств или любое из нижеперечисленных терапевтических средств в течение 4 недель или пятикратного периода полувыведения (что дольше) до базовой даты:

[0148] \*\* Системное введение кортикостероида (Комбинированные ингаляции, глазные капли, ушные капли или назальные капли разрешены, но комбинированные суппозитории или клизмы, содержащие кортикостероиды, запрещены).

\*\* Системное введение метотрексата, циклоспорина, микофеноловой кислоты, такролимуса, талидомида или других иммунодепрессантов

\*\* Фототерапия (псорален-UV (PUVA) терапия, ультрафиолетовая терапия В (UVB), узкополосная терапия UVB, ультрафиолетовая терапия А1 (UVA1), эксимерный свет и т.п.) для лечения АД

\*\* ингибиторы JAK

[0149] \* Пациенты которые получали какое-либо из лекарственных средств или любое из нижеперечисленных терапевтических средств с целью лечения АД в течение 1 недели до базовой даты:

[0150] \*\* Местные кортикостероидные средства

\*\* Ингибиторы кальциневрина или другие иммунодепрессанты (для местного применения)

\*\* Препараты для местного применения, такие как кротамитон и кризаборол (Eucrisa<sup>(R)</sup>)

\*\* Смеси препаратов для местного применения, содержащие кортикостероид, ингибитор кальциневрина или другой иммунодепрессант

\*\* Лекарственные препараты на основе трав (Jumihaidokuto, Shofusan, Saikoseikanto, Noshuekkito и т.п.)

[0151] \* Пациенты с запланированным хирургическим лечением или инвазивной процедурой во время участия в исследовании (например дентальная имплантация или неэкстренная малоинвазивная операция на сердце).

[0152] \* Пациенты, которые не могут прекратить прием какого-либо запрещенного сопутствующего лекарства или запрещенного сопутствующего терапевтического средства.

[0153] \* Беременны или кормящие грудью пациентки, или пациенты женского пола, которые хотят родить.

[0154] \* Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или с положительным тестом на антитела к ВИЧ в результате скрининга. Пациенты с приобретенным, общим переменным или наследственным, первичным или вторичным иммунодефицитом.

[0155] \* Пациенты с активной инфекцией гепатита В (HBV) при любом из следующих состояний в результате скрининга:

[0156] \*\* Положительный поверхностный антиген гепатита В (антиген HBs)

\*\* Положительные антитела к ядерному антигену гепатита В (антитела HBc) или положительный результат на ДНК вируса гепатита В (HBV)

\*\* В Японии положительный результат на антитела к HBc и/или антитела к HBs и положительный результат на ДНК HBV. В данном случае пациенты с положительным результатом на антитела в результате вакцинации против гепатита В, которые не были инфицированы гепатитом В на момент скрининга, не обязаны проходить измерение ДНК HBV, и им разрешено участвовать в этом тесте.

Однако, когда какой-либо из результатов является неопределенным или когда результаты не могут быть определены, для подтверждения следует использовать альтернативное тестирование, проводимое в каждом регионе.

[0157] \* Пациенты с положительным результатом на антитела к вирусу гепатита С (HCV) в результате скрининга, у которых инфицирование HCV подтверждено с помощью РНК или другого теста. В случае неопределенных результатов для подтверждения следует использовать альтернативное тестирование, проводимое в каждом регионе.

[0158] \* Пациенты с признаками или имеющие в анамнезе признаки леченного или нелеченного активного туберкулеза или пациенты с латентным туберкулезом (определяемые как не имеющие клинически очевидного активного туберкулеза и положительного результата теста на очищенные белковые производные (PPD) или анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA)), которые завершили лечение по меньшей мере за 12 месяцев до базовой даты или не получали лечения. Оценка туберкулеза проводится в соответствии с местным терапевтическим стандартом или в соответствии с местными рекомендациями, которые включают тест PPD или IGRA и могут включать историю болезни, физикальное обследование и рентгенографию грудной клетки. К участию допускаются больные латентным туберкулезом, отвечающие любому из следующих условий.

[0159] \* Пациенты, которые завершили соответствующее противотуберкулезное лечение в соответствии с местным руководством или стандартом терапии в течение 12 месяцев до базовой даты.

[0160] \* Пациенты, получающие соответствующее противотуберкулезное лечение (например изониазид) в соответствии с местными рекомендациями или стандартом терапии по меньшей мере в течение 28 дней (21 дня в Японии) до базовой даты.

[0161] \* Пациенты, участвовавшие в исследовании КНК4083 и получавшие исследуемый препарат.

[0162] \* Другие пациенты, которые, по мнению исследователя или соисследователя, не подходят для участия в этом исследовании.]

[0163] Дизайн исследования

[0164] Это исследование включает по меньшей мере 2-недельный (максимум 6-недельный) период скрининга, 18-недельный период приема плацебо или исследуемого препарата (лечение А), последующий 18-недельный период приема исследуемого препарата (лечение В) и 20-недельный период наблюдения (FOLLOW-UP) (фиг. 1).

Субъектам повторно подкожно вводят плацебо или исследуемый препарат каждые две недели в двойном слепом режиме (0 неделя (1 день), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 и 34 неделя). Последнее введение проводят на 34 неделе. Последующее наблюдение проводится на 40, 44, 48, 52 и 56 неделях.

[0165] Первичную конечную точку оценивали по абсолютному изменению на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем (значение на 0 неделе) показателей EASI. В данном случае Q4W ниже означает график введения один раз в четыре недели, а Q2W означает график введения один раз в две недели. Период скрининга - это период, в течение которого право на участие в этом исследовании оценивают без введения КНК4083.

[0166] Период лечения А (с 0 недели до введения исследуемого препарата на 18 неделе)

[0167] Всех субъектов, в отношении которых было подтверждено, что они удовлетворяют критериям отбора и не соответствуют ни одному из критериев исключения в течение периода скрининга, случайным образом распределяют в группу плацебо, группу 150 мг КНК4083 Q4W, группу 300 мг Q2W, группу 600 мг Q2W и группу 600 мг Q4W в соотношении 1:1:1:1:1. Субъектам повторно подкожно вводят исследуемый препарат каждые две недели в условиях двойного слепого исследования (последнее введение проводят на 16 неделе). В группе 150 мг Q4W и группе 600 мг Q4W плацебо вводят между введениями КНК4083 с четырехнедельными интервалами, а исследуемый препарат и плацебо вводят попеременно каждые две недели для обеспечения критерия слепого исследования.

[0168] Период лечения В (от введения исследуемого препарата на 18 неделе до 36 недели, последнее введение на 34 неделе).

[0169] КНК4083 вводят всем субъектам, начиная с 18 недели, в двойном слепом режиме (последнее введение проводят на 34 неделе). В период лечения В субъектам, рандомизированным в группу плацебо в период лечения А, повторно подкожно вводят 600 мг КНК4083 один раз в две недели, начиная с 18 недели. Субъектам, рандомизированным в группы КНК4083 в период лечения А, непрерывно вводят КНК4083 в тех же дозах и с теми же интервалами введения, что и в периоде лечения А.

[0170] «Когда результаты IGA на 26 неделе ухудшаются или не отличаются от исходного значения (значения на 0 неделе), и когда IGA на 26 неделе не отличается или не ухудшается по сравнению с IGA на 18 неделе», введение исследуемого препарата субъекту на 26 неделе прекращают, и после проверки в конце прекращают исследование.

[0171] Период наблюдения

[0172] Период после завершения планового осмотра на 36 неделе является периодом наблюдения, и последующие наблюдения проводятся каждые четыре недели до 56 недели. Субъекты, получающие неотложную терапию на 36 неделе, затем проходят исследование до конца на неделе 56, а не прекращают участие в этом исследовании.

[0173] Проточная цитометрия

[0174] Образцы крови для проточной цитометрии берут у добровольно давших

согласие субъектов. Когда срок совпадает с введением исследуемого препарата, образец берут до введения исследуемого препарата. Подсчитывают положительные по ОХ40 клетки и положительные по CLA Т-клетки памяти в крови пациентов. Когда анализируют положительные по ОХ40 клетки в крови, положительные по ОХ40 клетки в Т-хелперах анализируют с использованием маркеров Т-хелперов. Таким образом, положительные по ОХ40 клетки крови в настоящем документе означают положительные по ОХ40 Т-хелперы в крови.

[0175] Сроки: при скрининге, на исходном уровне и на 1, 8, 16, 36, 40, 44, 48 и 52 неделях. См. фиг. 1, показывающую краткую информацию о дизайне исследования.

[0176] Результаты

[0177] Включенные субъекты

[0178] В этом исследовании 274 субъекта, которые удовлетворяли критериям включения, были распределены в группы КНК4083 и плацебо. Для элементов оценки эффективности (конечных точек) основной популяцией для анализа была FAS (вся выборка для анализа), а популяция без рандомизированных субъектов, которые соответствовали любому из следующих условий, была FAS:

[0179] Субъекты, которым никогда не вводили исследуемый препарат.

[0180] Субъекты без какой-либо оценки EASI после начала введения исследуемого препарата до 16 недели.

[0181] Популяция для анализа FAS в этом исследовании включала 267 субъектов. Результаты первичных конечных точек и вторичных конечных точек, показанные ниже, представляют собой данные популяции для анализа FAS.

[0182] Подробная информация о популяциях для анализа:



[0183] [Таблица 1]

Переменная	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо	Всего
	Q4W	Q4W	Q2W	Q2W		
	N=54	N=54	N=55	N=54	N=57	N=274
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
FAS	52 ( 96.3)	52 ( 96.3)	52 ( 94.5)	54 ( 100)	57 ( 100)	267 ( 97.4)
PPS	-	-	-	-	-	-
SS	54 ( 100)	53 ( 98.1)	55 ( 100)	54 ( 100)	57 ( 100)	273 ( 99.6)
PKS	53 ( 98.1)	53 ( 98.1)	54 ( 98.2)	54 ( 100)	0	214 ( 78.1)

FAS = вся выборка для анализа; PKS = выборка для фармакокинетического анализа; PPS = выборка по протоколу; SS = выборка для анализа безопасности

[0184] Первичная конечная точка

[0185] В качестве первичной конечной точки оценивали «процентное изменение показателей EASI на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем». Результаты групп введения, группы КНК4083 150 мг Q4W, группы КНК4083 600 мг Q4W, группы КНК4083 300 мг Q2W, группы КНК4083 600 мг Q2W и группы плацебо, составили 48,3%, 49,68%, 61,05%, 57,63% и 14,98%, соответственно, а эффективность по сравнению с группой плацебо была подтверждена статистически значимой разницей ( $p < 0,001$ ) во всех группах введения КНК4083 (таблица 2).

[0186] Процентные изменения показателей EASI по сравнению с исходным уровнем на 16 неделе

[0187] [Таблица 2]

Статистические показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо N=57
Среднее значение, полученное методом наименьших квадратов	-48.30	-49.68	-61.05	-57.63	-14.98
95% CI	( -62.60, -34.00)	( -64.25, -35.12)	( -75.17, -46.92)	( -71.56, -43.70)	( -28.57, -1.38)
Среднее значение, полученное методом наименьших квадратов, разницы по сравнению с плацебо	-33.33	-34.71	-46.07	-42.65	
95% CI разницы по сравнению с плацебо	( -51.31, -15.34)	( -52.67, -16.74)	( -63.98, -28.16)	( -60.35, -24.96)	
p-значение	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

[0188] Вторичные конечные точки

[0189] В качестве основных вторичных конечных точек оценивали «долю субъектов со снижением показателей EASI на 50%, 75% и 90% или более по сравнению с исходным уровнем (EASI-50, EASI-75 и EASI-90) на 16 неделе», «долю субъектов, у которых баллы IGA составляли 0 или 1 со снижением на 16 неделе по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем» и «долю субъектов со снижением по меньшей мере на 4 балла по сравнению с исходным уровнем по шкале NRS зуда на 16 неделе».

[0190] По всем конечным точкам все группы введения КНК4083 продемонстрировали более высокую эффективность, чем группы плацебо (таблица 3).

[0191] В клиническом исследовании с участием пациентов с атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени в «доле субъектов со снижением показателей EASI на 75% или более по сравнению с исходным уровнем (EASI-75) на 16 неделе» и «доле у субъектов, у которых IGA был 0 или 1 со снижением на 16 неделе по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем», которые обычно считаются первичными конечными точками, все группы введения КНК4083 показали более высокую эффективность по сравнению с группой плацебо со статистически значимой разницей (таблицы 4-7). Кроме того, в «доле субъектов со снижением по меньшей мере на 4 балла по сравнению с исходным уровнем показателей по шкале NRS зуда на 16 неделе» группа КНК4083 600 мг Q4W, группа КНК4083 300 мг Q2W и группа КНК4083 600 мг Q2W показали более высокую эффективность по сравнению с группой плацебо со статистически значимой разницей.

[0192] Доля достигнутых вторичных конечных точек на 16 неделе (%):

[0193] [Таблица 3]

Переменная	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо/ КНК4083 600мг Q2W
Достижение EASI-50	57.7	59.6	69.2	64.8	29.8
Достижение EASI-75	44.2	40.4	53.8	38.9	10.5
Достижение EASI-90	19.2	11.5	36.5	18.5	3.5
Достижение показателя IGA 0 или 1 с уменьшением по сравнению с исходным уровнем >=2 пункта	19.2	15.4	30.8	18.5	1.8
Достижение уменьшения показателя NRS зуда >=4	36.5	46.2	55.8	44.4	19.3

[0194] Доля субъектов со снижением на 16 неделе на 50% или более по сравнению с исходным уровнем показателей EASI (EASI-50):

[0195] [Таблица 4]

Переменная: EASI-50

Статистические показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо N=57
n(%)	30 ( 57.7)	31 ( 59.6)	36 ( 69.2)	35 ( 64.8)	17 ( 29.8)
Точный CI 95% (%)	( 43.20, 71.27)	( 45.10, 72.99)	( 54.90, 81.28)	( 50.62, 77.32)	( 18.43, 43.40)
Разница по сравнению с плацебо (%)	27.87	29.79	39.41	34.99	
Точный CI 95% разницы по сравнению с плацебо (%)	( 8.97, 45.13)	( 10.94, 46.94)	( 20.96, 55.77)	( 16.35, 51.69)	
P-значение разницы по сравнению с плацебо	0.003	0.002	< 0.001	< 0.001	

CI = доверительный интервал, EASI = Индекс площади и тяжести экземы, NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа.

Примечание: EASI-50, EASI-75 и EASI-90 определены, как достижение уменьшения показателя EASI по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  или  $\geq 90\%$ , соответственно.

Примечание: P value рассчитывают с помощью точного критерия Фишера без корректировки в качестве цели исследования.

Местонахождение программы: /projects/khkco237307/stats/primary/prog/tables/t\_sum\_ac\_easi\_xx.sas

Окончательный анализ  
 КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Дата результата: 2 июля 2021 г. 12:49 GMT

[0196] Доли субъектов со снижением на 16 неделе на 75% или более по сравнению с исходным уровнем показателей EASI (EASI-75):

[0197] [Таблица 5]

Переменная: EASI-75

Статистические показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо N=57
n (%)	23 ( 44.2)	21 ( 40.4)	28 ( 53.8)	21 ( 38.9)	6 ( 10.5)
Точный CI 95% (%)	( 30.47, 58.67)	( 27.01, 54.90)	( 39.47, 67.77)	( 25.92, 53.12)	( 3.96, 21.52)
Разница по сравнению с плацебо (%)	33.70	29.86	43.32	28.36	
Точный CI 95% разницы по сравнению с плацебо (%)	( 15.09, 50.51)	( 11.10, 46.94)	( 25.34, 59.21)	( 10.02, 45.71)	
P-значение разницы по сравнению с плацебо	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

CI = доверительный интервал, EASI = Индекс площади и тяжести экземы, NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа.

Примечание: EASI-50, EASI-75 и EASI-90 определены, как достижение уменьшения показателя EASI по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  или  $\geq 90\%$ , соответственно.

Примечание: P-значение рассчитывают с помощью точного критерия Фишера без корректировки в качестве цели исследования.

Местонахождение программы: /projects/khkco237307/stats/primary/prog/tables/t\_sum\_ac\_easi\_xx.sas

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Окончательный анализ  
Дата результата: 2 июля 2021 г. 12:49 GMT

[0198] Доля субъектов со снижением на 16 неделе на 90% или более по сравнению с исходным уровнем показателей EASI (EASI-90):

[0199] [Таблица 6]

Переменная: EASI-90

Статистические показатели	кнк4083 150мг Q4W N=52	кнк4083 600мг Q4W N=52	кнк4083 300мг Q2W N=52	кнк4083 600мг Q2W N=54	Плацебо N=57
n(%)	10 ( 19.2)	6 ( 11.5)	19 ( 36.5)	10 ( 18.5)	2 ( 3.5)
Точный CI 95% (%)	( 9.63, 32.53)	( 4.35, 23.44)	( 23.62, 51.04)	( 9.25, 31.43)	( 0.43, 12.11)
Разница по сравнению с плацебо (%)	15.72	8.03	33.03	15.01	
Точный CI 95% разницы по сравнению с плацебо (%)	( -3.24, 33.81)	(-10.97, 26.39)	( 14.45, 49.81)	( -4.05, 33.01)	
P-значение разницы по сравнению с плацебо	0.012	0.148	< 0.001	0.013	

CI = доверительный интервал, EASI = Индекс площади и тяжести экземы, NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа.

Примечание: EASI-50, EASI-75 и EASI-90 определены, как достижение уменьшения показателя EASI по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  или  $\geq 90\%$ , соответственно.

Примечание: P-значение рассчитывают с помощью точного критерия Фишера без корректировки в качестве цели исследования.

Местонахождение программы: /projects/khkco237307/stats/primary/prog/tables/t\_sum\_ac\_easi\_xx.sas

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Окончательный анализ  
Дата результата: 2 июля 2021 г. 12:49 GMT



[0200] Доля субъектов, у которых IGA был равен 0 или 1 с уменьшением на 16 неделе по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем:

[0201] [Таблица 7]

**Переменная: Достижение показателя IGA 0 или 1 с уменьшением по сравнению с исходным уровнем  $\geq 2$  пункта**

Статистические показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо N=57
n (%)	10 ( 19.2)	8 ( 15.4)	16 ( 30.8)	10 ( 18.5)	1 ( 1.8)
Точный CI 95% (%)	9.63, 32.53)	( 6.88, 28.08)	( 18.72, 45.10)	( 9.25, 31.43)	( 0.04, 9.39)
Разница по сравнению с плацебо (%)	17.48	13.63	29.01	16.76	
Точный CI 95% разницы по сравнению с плацебо (%)	-1.51, 35.46)	( -5.39, 31.78)	( 10.46, 46.21)	( -2.29, 34.63)	
P-значение разницы по сравнению с плацебо	0.002	0.013	< 0.001	0.003	

CI = доверительный интервал, EASI = Индекс площади и тяжести экземы, NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа.

Примечание: EASI-50, EASI-75 и EASI-90 определены, как достижение уменьшения показателя EASI по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  или  $\geq 90\%$ , соответственно.

Примечание: P-значение рассчитывают с помощью точного критерия Фишера без корректировки в качестве цели исследования.

Местонахождение программы: `/projects/khkco237307/stats/primary/prog/tables/t_sum_ac_easi_xx.sas`

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Окончательный анализ  
Дата результата: 2 июля 2021 г. 12:49 GMT

## [0202] Обсуждение

[0203] В этом исследовании эффективность и безопасность КНК4083, который вводили в четырех типах дозировок, а именно 150 мг Q4W, 600 мг Q4W, 300 мг Q2W и 600 мг Q2W, сравнивали с плацебо. Для первичной конечной точки эффективность по сравнению с группой плацебо была подтверждена статистически значимой разницей во всех группах введения КНК4083. Аналогичная тенденция наблюдалась и для основных вторичных конечных точек. Это показывает, что введение от 150 мг до 600 мг КНК4083 один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель демонстрирует отличные результаты улучшения у пациентов с атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или у пациентов с атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени, которым местная терапия не рекомендована по медицинским показаниям. Кроме того, было обнаружено, что при непрерывном введении КНК4083 после введения в течение 16 недель в качестве вводного периода результаты улучшения КНК4083 дополнительно усиливаются и что результаты улучшения сохраняются в течение длительного периода даже после последующего завершения введения.

[0204] Эффективность в группах введения после 16 недели.

[0205] Изменения во времени доли достигших EASI-75 (%) в группах введения до 36 недели показаны на фиг. 2. В группе плацебо реальный препарат вводили на 18 неделе и позднее, как и в группе 600 мг Q2W. Самые высокие доли достигнутых результатов по EASI-75 составили 51,9% на 22 неделе в группе 150 мг каждые 4 недели, 57,7% на 36 неделе в группе 600 мг Q4W, 65,4% на 24 неделе в группе 300 мг Q2W, и 64,8% на 32 неделе в группе 600 мг Q2W.

[0206] Доли достигнутых значений EASI-50, EASI-75, EASI-90 и IGA0/1 (%) в группах введения на 16, 24 и 36 неделе показаны в Таблице 8 ниже. Во всех группах введения КНК4083 доля достигших каждой конечной точки на 16 неделе была выше, чем в группе плацебо. Более того, во всех группах введения КНК4083 доли достигших EASI-75, EASI-90 и IGA0/1 на 24 и 36 неделе были выше, чем на 16 неделе.

[0207] Доля достижения для EASI и IGA на W16, W24 и W36:

[0208] [Таблица 8]

Элемент оценки	Неделя	150 мг Q4W (N=54)	600 мг Q4W (N=54)	300 мг Q2W (N=55)	600 мг Q2W (N=54)	Плацебо (N=57)
EASI-50 (%)	W16	57.7	59.6	69.2	64.8	29.8
	W24	61.5	65.4	75.0	74.1	
	W36	59.6	65.4	69.2	66.7	
EASI-75 (%)	W16	44.2	40.4	53.8	38.9	10.5
	W24	48.1	53.8	65.4	53.7	
	W36	51.9	57.7	63.5	57.4	
EASI-90 (%)	W16	19.2	11.5	36.5	18.5	3.5
	W24	26.9	26.9	50.0	29.6	
	W36	34.6	36.5	53.8	38.9	
IGA 0/1 (%)	W16	19.2	15.4	30.8	18.5	1.8
	W24	26.9	19.2	38.5	22.2	
	W36	34.6	26.9	51.9	35.2	

[0209] Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения показаны на фиг. 3. В группе плацебо реальный препарат вводили на 18 неделе и позже, как в группе 600 мг Q2W. Как показано на фиг. 3, во всех группах введения КНК4083 показатели EASI улучшились по сравнению с исходным уровнем. Удивительно, но результаты улучшения сохранялись по меньшей мере в течение 20 недель до 56 недели после последнего введения на 34 неделе.

[0210] Процентные изменения количества положительных по OX40 клеток в крови в группах введения показаны на фиг. 4 по сравнению с исходным уровнем. На этой фигуре было обнаружено, что количество положительных по OX40 клеток в крови уменьшилось после введения КНК4083 во всех группах введения КНК4083. Снижение продолжалось, по меньшей мере до 52 недели после последнего введения на 34 неделе. Считается, что длительное снижение количества положительных по OX40 клеток в крови способствует длительной эффективности КНК4083.

[0211] Время участия в исследовании и время начала введения различаются в зависимости от пациентов, и, следовательно, ход исследования различается для каждого пациента. «Эффективность в группах введения после 16 недели», описанная выше, была получена 26 октября 2020 г., что обозначено <A>. В момент времени <A> все пациенты достигли 36 недели, и были получены все данные (фиг. 2 и таблица 8), но в данных на следующей неделе данные пациентов, достигших этой недели, и данные пациентов, которые не достигли этой недели на момент анализа данных, были смешаны. Количество

пациентов, достигших этой недели на момент анализа данных и подходящих в качестве субъектов для анализа эффективности, показано на каждой неделе с 1 по 56 неделю в описательном анализе показателей EASI при каждом запланированном посещении в таблицах 18-19 ниже.

[0212] Процентные изменения показателей EASI на фиг. 3 и процентные изменения количества положительных по ОХ40 клеток в крови на фиг. 4 определяли путем анализа только числовых значений пациентов, имеющих данные на 40 неделе и позже. В группе плацебо реальный препарат вводили так же, как в группе 600 мг Q2W на 18 неделе и позже, то есть в группе плацебо КНК4083 вводили в дозе 600 мг один раз в две недели на 18 неделе и позже.

[0213] В доле пациентов, достигших EASI-75 в Таблицах 9-17, пациенты, которые не достигли этой недели на 40 неделе и позже, или данные которых еще не получены, учитываются как пациенты, не достигшие EASI-75.

[0214] <B> Эффективность в группах введения после 16 недели (по состоянию на 1 февраля 2021 г., окончательные результаты анализа до 56 недели)

[0215] После завершения или заканчивания всеми пациентами исследования провели такой же анализ, как указанный выше <A>.

[0216] Изменения во времени доли достигших EASI-75 (%) групп введения до 56 недели показаны на фиг. 5. В группе плацебо КНК4083 вводили в дозе 600 мг один раз в две недели на 18 неделе и позже. Самые высокие доли достигших EASI-75 составили 51,9% на 22 и 36 неделях в группе 150 мг Q4W, 57,7% на 36, 48 и 52 неделях в группе 600 мг Q4W, 65,4% на 24 и 26 неделях в группе 300 мг Q2W и 64,8% на 32 неделе в группе 600 мг Q2W.

[0217] Доля достигших EASI-50, EASI-75, EASI-90 и IGA0/1 (%) в группах введения на 16, 24 и 36 неделе не отличалась от доли в Таблице 8 для <A>. Числовые данные доли достигших EASI-50 (%), доли достигших EASI-75 (%), доли достигших EASI-90 (%) и доли достигших IGA0/1 (%) групп введения показаны в таблицах 21-28, соответственно. Во всех группах введения КНК4083 доля достигших каждой конечной точки на 16 неделе была выше, чем в группе плацебо. Более того, во всех группах введения КНК4083 доли достигших EASI-75, EASI-90 и IGA0/1 на 24 и 36 неделе были выше, чем на 16 неделе.

[0218] Процентные изменения показателей EASI по сравнению с исходным уровнем в группах введения показаны на фиг. 6. Численные данные фиг. 6 показаны в таблицах 29-37. Вертикальный отрезок величины ошибки на фиг. 6 показывает SD. В группе плацебо КНК4083 вводили в дозе 600 мг один раз в две недели на 18 неделе и позже. Как показано на фиг. 6 и в таблицах 29-37, показатели EASI улучшились по сравнению с исходным уровнем во всех группах введения КНК4083. Неожиданно, но эффект улучшения длился по меньшей мере 22 недели или более до 56 недели после последнего введения на 32 или 34 неделе. В таблицах 40-47 показано «процентное изменение показателя EASI по сравнению с исходным уровнем при каждом запланированном посещении без учета запрещенных сопутствующих препаратов (вся выборка для анализа)». В этот анализ также были включены данные EASI, полученные после начала приема запрещенных сопутствующих

препаратов. С другой стороны, в таблицах 29-37 показано «процентное изменение по сравнению с исходным уровнем оценки EASI при каждом запланированном посещении (вся выборка для анализа)». В этом анализе данные EASI, полученные после начала приема запрещенных сопутствующих препаратов и методов лечения, считались отсутствующими. Между этими результатами не было заметной разницы.

[0219] Время (в неделях), прошедшее до возникновения рецидива у пациентов, достигших EASI-75 на 36 неделе (потеря EASI-75), без введения после этого КНК4083, проанализирован методом Каплана-Мейера. Результаты показаны на графике на фиг. 7 и в виде числовых данных в таблице 38. Числовое значение в нижней части фиг. 7 указывает количество пациентов, подлежащих оценке в течение недели. На фиг. 7 и в таблице 38 показано, что у многих субъектов EASI-75 сохранялся в течение длительного периода времени до 56 недели после последнего введения реального препарата на 32 или 34 неделе в группе 600 мг Q4W, в группе 300 мг Q2W и в группе 600 мг Q2W.

[0220] Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем общего количества положительных по ОХ40 Т-хелперов (%) в крови групп введения показаны на фиг. 8. Кроме того, процентные изменения в группах введения по сравнению с исходным уровнем количества клеток (незанятых положительных по ОХ40 клеток), с которыми КНК4083 не связывается (%) среди положительных по ОХ40 Т-хелперов в крови, показаны на фиг. 9. Вертикальный отрезок величины ошибки показывает SD. Результаты, показанные на фиг. 8 и фиг. 9, продемонстрировали, что количество положительных по ОХ40 Т-хелперов в крови уменьшилось после введения КНК4083 во всех группах введения КНК4083, и что в оставшихся положительных по ОХ40 Т-хелперах КНК4083 связан с ОХ40. Более того, этот эффект длился по меньшей мере до 52 недели после последнего введения на 32 или 34 неделе. Считается, что уменьшение количества положительных по ОХ40 Т-хелперов в крови под действием КНК4083 в течение длительного периода времени и длительное ингибирование под действием КНК4083 за счет продолжительного связывания с ОХ40 в оставшихся положительных по ОХ40 клетках способствуют длительной эффективности после завершения введения.

[0221] Количество положительных по ОХ40 клеток в верхних слоях дермы анализировали с помощью иммуногистохимического окрашивания. Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем количества положительных по ОХ40 клеток (%) в группах введения показаны на фиг. 10. Вертикальный отрезок величины ошибки показывает SD. Из этой фигуры было обнаружено, что количество положительных по ОХ40 клеток в верхних слоях дермы уменьшилось после введения КНК4083 во всех группах введения КНК4083. Снижение количества клеток продолжалось по меньшей мере до 52 недели после последнего введения на 32 или 34 неделе. В результате подавления положительных по ОХ40 Т-хелперов крови, как описано выше, количество положительных по ОХ40 клеток в тканях кожи также уменьшилось, и считается, что воспалительная реакция в местной коже улучшилась, и это, как полагают, также способствует к длительной эффективности КНК4083.

[0222] Процентные изменения значения TARC в крови (%) по сравнению с исходным уровнем в группах введения показаны на фиг. 11. Вертикальный отрезок величины ошибки показывает SD. Из этой фигуры было обнаружено, что значение TARC в крови снижается по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой плацебо, и это снижение сохраняется до 56 недели во всех группах введения КНК4083. TARC является лигандом для CCR4, экспрессируемого в Т-хелперах, в основном называемых Th2, и участвует в основном в таких заболеваниях, как атопический дерматит и астма, и представляет собой тип хемокина, который позволяет Th2 мигрировать к месту воспаления. Известно, что TARC является чувствительным маркером заболевания атопического дерматита, и считается, что КНК4083 постоянно проявляет свою эффективность также с точки зрения патологического молекулярного механизма атопического дерматита.

[0223] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 1, 2 и 4 неделе:

[0224] [Таблица 9]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 1	n	50	51	50	54	54
		Среднее	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4
		Min					
		Макс					
	Неделя 2	n	46	50	48	53	50
		Среднее	-6.7	-14.3	-18.4	-15.6	-2.6
		SD	29.7	25.8	38.1	34.0	38.9
		Min					
		Макс					
	Неделя 4	n	46	49	46	51	44
		Среднее	-19.6	-19.4	-26.4	-23.4	-8.5
		SD	39.8	28.3	46.2	33.8	26.8
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0225] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 6, 8 и 10 неделе:

[0226] [Таблица 10]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 6	n	42	48	42	51	41
		Среднее	-28.8	-32.5	-43.4	-35.8	-11.1
		SD	37.6	34.6	42.0	35.1	35.6
		Min					
		Макс					
	Неделя 8	n	42	45	42	50	40
		Среднее	-40.3	-45.5	-52.2	-42.1	-19.2
		SD	43.6	29.7	34.9	35.6	42.7
		Min					
		Макс					
	Неделя 10	n	43	44	43	48	39
		Среднее	-51.5	-51.9	-60.4	-48.2	-21.1
		SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.4
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А



[0227] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 12, 14 и 15 неделе:

[0228] [Таблица 11]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 12	n	43	45	42	48	36
		Среднее	-56.7	-58.4	-68.3	-50.9	-29.5
		SD	33.8	26.5	28.1	31.9	39.7
		Min					
		Макс					
	Неделя 14	n	42	42	42	48	34
		Среднее	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1
		SD	29.2	26.9	28.9	25.9	38.1
		Min					
		Макс					
	Неделя 15	n	40	43	41	48	37
		Среднее	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3
		SD	29.4	28.5	24.9	27.3	41.4
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0229] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 16 неделе, 18 и 20:

[0230] [Таблица 12]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 16	n	41	44	43	47	36
		Среднее	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
		Min					
		Макс					
	Неделя 18	n	41	43	40	46	33
		Среднее	-67.1	-66.1	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.8	27.6	23.3	52.3	46.6
		Min					
		Макс					
	Неделя 20	n	41	41	39	45	30
		Среднее	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0231] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 22, 24 и 26 неделе:

[0232] [Таблица 13]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 22	n	39	40	41	44	31
		Среднее	-74.3	-75.6	-80.8	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4
		Min					
		Макс					
	Неделя 24	n	40	40	41	42	30
		Среднее	-71.7	-75.5	-85.3	-80.4	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.5	46.1
		Min					
		Макс					
	Неделя 26	n	38	38	39	43	26
		Среднее	-75.3	-78.2	-86.3	-81.0	-70.1
		SD	27.8	23.3	20.8	25.0	29.5
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.  
Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0233] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 28, 30 и 32 неделе:

[0234] [Таблица 14]

**Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)**

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 28	n	36	38	38	40	26
		Среднее	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
		Min					
		Макс					
	Неделя 30	n	34	37	38	40	25
		Среднее	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6
		Min					
		Макс					
	Неделя 32	n	33	38	37	40	23
		Среднее	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0235] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 34, 36 и 40 неделе:

[0236] [Таблица 15]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 34	n	33	38	35	37	23
		Среднее	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min					
		Макс					
	Неделя 36	n	34	37	36	37	25
		Среднее	-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2
		SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
		Min					
		Макс					
	Неделя 40	n	26	33	30	30	21
		Среднее	-88.0	-86.5	-91.7	-88.4	-83.4
		SD	16.4	14.7	14.0	12.4	26.2
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.  
Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0237] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 44, 48 и 52 неделе:

[0238] [Таблица 16]

Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 44	n	24	32	27	29	17
		Среднее	-89.1	-80.6	-94.4	-88.1	-88.8
		SD	18.1	39.7	6.1	15.9	23.7
		Min					
		Макс					
	Неделя 48	n	19	28	24	25	14
		Среднее	-83.2	-90.6	-94.6	-91.2	-86.7
		SD	25.8	11.7	6.7	12.3	29.3
		Min					
		Макс					
	Неделя 52	n	15	29	17	21	14
		Среднее	-89.9	-91.3	-93.7	-91.8	-92.2
		SD	15.4	13.0	9.8	11.5	11.1
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0239] Описательная сводка показателей EASI при каждом запланированном посещении на 56 неделе:

[0240] [Таблица 17]

**Описательная сводка показателя EASI при каждом запланированном посещении  
(вся выборка для анализа)**

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 56	n	14	24	12	16	11
		Среднее	-84.3	-87.0	-93.3	-89.4	-91.4
		SD	21.0	22.5	10.7	14.5	12.6
		Min					
		Макс					

EASI = Индекс площади и тяжести экземы; Max = максимум; Min = минимум; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъектов в группе плацебо переводили на КНК4083 600 мг Q2W после периода лечения А

[0241] Количество пациентов и количество пациентов, достигших уровня EASI-75 в группах введения:

[0242] [Таблица 18]

Переменная: EASI-75

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
	Неделя 6	42	48	42	51	41	5 (9.6)	5 (9.6)	12 (23.1)	8 (14.8)
Неделя 8	42	45	42	50	40	11 (21.2)	7 (13.5)	10 (19.2)	11 (20.4)	3 (5.3)
Неделя 10	43	44	43	48	39	11 (21.2)	11 (21.2)	17 (32.7)	13 (24.1)	5 (8.8)
Неделя 12	43	45	42	48	36	13 (25.0)	14 (26.9)	24 (46.2)	16 (29.6)	4 (7.0)
Неделя 14	42	42	42	48	34	17 (32.7)	17 (32.7)	25 (48.1)	17 (31.5)	5 (8.8)
Неделя 15	40	43	41	48	37	19 (36.5)	18 (34.6)	25 (48.1)	18 (33.3)	7 (12.3)
Неделя 16	41	44	43	47	36	23 (44.2)	21 (40.4)	28 (53.8)	21 (38.9)	6 (10.5)
Неделя 18	41	43	40	46	33	23 (42.3)	21 (40.4)	23 (44.2)	23 (42.6)	5 (8.8)
Неделя 20	41	41	39	45	30	24 (46.2)	21 (40.4)	26 (50.0)	27 (50.0)	8 (14.0)
Неделя 22	39	40	41	44	31	27 (51.9)	29 (55.8)	30 (57.7)	30 (55.6)	11 (19.3)



[0243] Количество пациентов и количество пациентов, достигших EASI-75 в группах введения:

[0244] [Таблица 19]

Переменная: EASI-75

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
	Неделя 24	40	40	41	42	30	25 (48.1)	28 (53.8)	34 (65.4)	29 (53.7)
Неделя 26	38	38	39	43	26	25 (48.1)	29 (55.8)	34 (65.4)	33 (61.1)	17 (29.8)
Неделя 28	36	38	38	40	26	26 (50.0)	26 (50.0)	33 (63.5)	32 (59.3)	17 (29.8)
Неделя 30	34	37	38	40	25	24 (46.2)	26 (50.0)	32 (61.5)	32 (59.3)	18 (31.6)
Неделя 32	33	38	37	40	23	23 (44.2)	29 (55.8)	31 (59.6)	35 (64.8)	19 (33.3)
Неделя 34	33	38	35	37	23	23 (44.2)	27 (51.9)	30 (57.7)	31 (57.4)	19 (33.3)
Неделя 36	34	37	36	37	25	27 (51.9)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	20 (35.1)
Неделя 40	26	33	30	30	21	23 (44.2)	27 (51.9)	27 (51.9)	26 (48.1)	17 (29.8)
Неделя 44	24	32	27	29	17	21 (40.4)	25 (48.1)	27 (51.9)	24 (44.4)	16 (28.1)
Неделя 48	19	28	24	25	14	16 (30.8)	26 (50.0)	24 (46.2)	23 (42.6)	13 (22.8)
Неделя 52	15	29	17	21	14	13 (25.0)	26 (50.0)	16 (30.8)	19 (35.2)	12 (21.1)
Неделя 56	14	24	12	16	11	10 (19.2)	20 (38.5)	11 (21.2)	13 (24.1)	10 (17.5)

[0245] Количество пациентов и количество пациентов, достигших EASI-90 в группах введения:

[0246] [Таблица 20]

Переменная: EASI-90

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 10	43	44	43	48	39	7 (13.5)	3 (5.8)	8 (15.4)	5 (9.3)	1 (1.8)
Неделя 12	43	45	42	48	36	9 (17.3)	4 (7.7)	10 (19.2)	5 (9.3)	2 (3.5)
Неделя 14	42	42	42	48	34	6 (11.5)	6 (11.5)	16 (30.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
Неделя 15	40	43	41	48	37	11 (21.2)	6 (11.5)	17 (32.7)	8 (14.8)	3 (5.3)
Неделя 16	41	44	43	47	36	10 (19.2)	6 (11.5)	19 (36.5)	10 (18.5)	2 (3.5)
Неделя 18	41	43	40	46	33	9 (17.3)	11 (21.2)	15 (28.8)	13 (24.1)	3 (5.3)
Неделя 20	41	41	39	45	30	14 (26.9)	14 (26.9)	17 (32.7)	14 (25.9)	3 (5.3)
Неделя 22	39	40	41	44	31	16 (30.8)	15 (28.8)	20 (38.5)	17 (31.5)	5 (8.8)

[0247] Доля достижения EASI-50 (каждую неделю):

[0248] [Таблица 21]

Переменная: EASI-50

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 1	50	51	50	54	54	1 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.5)	3 (5.6)	1 (1.8)
Неделя 2	46	50	48	53	50	5 (9.6)	7 (13.5)	11 (21.2)	8 (14.8)	3 (5.3)
Неделя 4	46	49	46	52	44	10 (19.2)	9 (17.3)	14 (26.9)	11 (20.4)	2 (3.5)
Неделя 6	42	48	42	51	41	12 (23.1)	17 (32.7)	22 (42.3)	20 (37.0)	5 (8.8)
Неделя 8	42	45	42	50	40	18 (34.6)	21 (40.4)	29 (55.8)	24 (44.4)	10 (17.5)
Неделя 10	43	44	43	48	39	26 (50.0)	29 (55.8)	32 (61.5)	26 (48.1)	10 (17.5)
Неделя 12	43	45	42	48	36	28 (53.8)	31 (59.6)	34 (65.4)	27 (50.0)	13 (22.8)
Неделя 14	42	42	42	48	34	31 (59.6)	31 (59.6)	33 (63.5)	34 (63.0)	12 (21.1)
Неделя 15	40	43	41	48	37	30 (57.7)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	15 (26.3)
Неделя 16	41	44	43	47	36	30 (57.7)	31 (59.6)	36 (69.2)	35 (64.8)	17 (29.8)
Неделя 18	41	43	40	46	33	32 (61.5)	32 (61.5)	34 (65.4)	36 (66.7)	16 (28.1)
Неделя 20	41	41	39	45	30	33 (63.5)	32 (61.5)	36 (69.2)	39 (72.2)	17 (29.8)
Неделя 22	39	40	41	44	31	32 (61.5)	34 (65.4)	36 (69.2)	41 (75.9)	19 (33.3)

[0249] Доля достижения EASI-50 (каждую неделю):

[0250] [Таблица 22]

Переменная: EASI-50

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 24	40	40	41	42	30	32 (61.5)	34 (65.4)	39 (75.0)	40 (74.1)	19 (33.3)
Неделя 26	38	38	39	43	26	31 (59.6)	31 (59.6)	35 (67.3)	39 (72.2)	21 (36.8)
Неделя 28	36	38	38	40	26	30 (57.7)	33 (63.5)	34 (65.4)	38 (70.4)	21 (36.8)
Неделя 30	34	37	38	40	25	30 (57.7)	35 (67.3)	36 (69.2)	39 (72.2)	21 (36.8)
Неделя 32	33	38	37	40	23	30 (57.7)	35 (67.3)	37 (71.2)	38 (70.4)	21 (36.8)
Неделя 34	33	38	35	37	23	31 (59.6)	36 (69.2)	35 (67.3)	35 (64.8)	20 (35.1)
Неделя 36	34	37	36	37	25	31 (59.6)	34 (65.4)	36 (69.2)	36 (66.7)	23 (40.4)
Неделя 40	26	34	30	30	22	24 (46.2)	34 (65.4)	29 (55.8)	30 (55.6)	20 (35.1)
Неделя 44	24	34	29	30	19	23 (44.2)	31 (59.6)	29 (55.8)	29 (53.7)	18 (31.6)
Неделя 48	22	32	28	26	17	19 (36.5)	32 (61.5)	28 (53.8)	26 (48.1)	16 (28.1)
Неделя 52	18	33	23	24	17	17 (32.7)	33 (63.5)	23 (44.2)	24 (44.4)	17 (29.8)
Неделя 56	19	28	18	20	16	18 (34.6)	25 (48.1)	17 (32.7)	20 (37.0)	16 (28.1)

[0251] Доля достижения EASI-75 (каждую неделю)

[0252] [Таблица 23]

Переменная: EASI-75

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 1	50	51	50	54	54	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Неделя 2	46	50	48	53	50	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (5.8)	3 (5.6)	0 (0.0)
Неделя 4	46	49	46	52	44	6 (11.5)	0 (0.0)	6 (11.5)	7 (13.0)	1 (1.8)
Неделя 6	42	48	42	51	41	5 (9.6)	5 (9.6)	12 (23.1)	8 (14.8)	2 (3.5)
Неделя 8	42	45	42	50	40	11 (21.2)	7 (13.5)	10 (19.2)	11 (20.4)	3 (5.3)
Неделя 10	43	44	43	48	39	11 (21.2)	11 (21.2)	17 (32.7)	13 (24.1)	5 (8.8)
Неделя 12	43	45	42	48	36	13 (25.0)	14 (26.9)	24 (46.2)	16 (29.6)	4 (7.0)
Неделя 14	42	42	42	48	34	17 (32.7)	17 (32.7)	25 (48.1)	17 (31.5)	5 (8.8)
Неделя 15	40	43	41	48	37	19 (36.5)	18 (34.6)	25 (48.1)	18 (33.3)	7 (12.3)
Неделя 16	41	44	43	47	36	23 (44.2)	21 (40.4)	28 (53.8)	21 (38.9)	6 (10.5)
Неделя 18	41	43	40	46	33	22 (42.3)	21 (40.4)	23 (44.2)	23 (42.6)	5 (8.8)
Неделя 20	41	41	39	45	30	24 (46.2)	21 (40.4)	26 (50.0)	27 (50.0)	8 (14.0)
Неделя 22	39	40	41	44	31	27 (51.9)	29 (55.8)	30 (57.7)	30 (55.6)	11 (19.3)

[0253] Доля достижения EASI-75 (каждую неделю):

[0254] [Таблица 24]

Переменная: EASI-75

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 24	40	40	41	42	30	25 (48.1)	28 (53.8)	34 (65.4)	29 (53.7)	11 (19.3)
Неделя 26	38	38	39	43	26	25 (48.1)	29 (55.8)	34 (65.4)	33 (61.1)	17 (29.8)
Неделя 28	36	38	38	40	26	26 (50.0)	26 (50.0)	33 (63.5)	32 (59.3)	17 (29.8)
Неделя 30	34	37	38	40	25	24 (46.2)	26 (50.0)	32 (61.5)	32 (59.3)	18 (31.6)
Неделя 32	33	38	37	40	23	23 (44.2)	29 (55.8)	31 (59.6)	35 (64.8)	19 (33.3)
Неделя 34	33	38	35	37	23	23 (44.2)	27 (51.9)	30 (57.7)	31 (57.4)	19 (33.3)
Неделя 36	34	37	36	37	25	27 (51.9)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	20 (35.1)
Неделя 40	26	34	30	30	22	23 (44.2)	28 (53.8)	27 (51.9)	26 (48.1)	17 (29.8)
Неделя 44	24	34	29	30	19	21 (40.4)	27 (51.9)	29 (55.8)	25 (46.3)	17 (29.8)
Неделя 48	22	32	28	26	17	19 (36.5)	30 (57.7)	28 (53.8)	24 (44.4)	15 (26.3)
Неделя 52	18	33	23	24	17	16 (30.8)	30 (57.7)	22 (42.3)	22 (40.7)	14 (24.6)
Неделя 56	19	28	18	20	16	15 (28.8)	24 (46.2)	16 (30.8)	17 (31.5)	14 (24.6)

[0255] Доля достижения EASI-90 (каждую неделю):

[0256] [Таблица 25]

Переменная: EASI-90

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 1	50	51	50	54	54	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Неделя 2	46	50	48	53	50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)
Неделя 4	46	49	46	52	44	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	0 (0.0)
Неделя 6	42	48	42	51	41	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.8)	2 (3.7)	0 (0.0)
Неделя 8	42	45	42	50	40	4 (7.7)	3 (5.8)	7 (13.5)	4 (7.4)	0 (0.0)
Неделя 10	43	44	43	48	39	7 (13.5)	3 (5.8)	8 (15.4)	5 (9.3)	1 (1.8)
Неделя 12	43	45	42	48	36	9 (17.3)	4 (7.7)	10 (19.2)	5 (9.3)	2 (3.5)
Неделя 14	42	42	42	48	34	6 (11.5)	6 (11.5)	16 (30.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
Неделя 15	40	43	41	48	37	11 (21.2)	6 (11.5)	17 (32.7)	8 (14.8)	3 (5.3)
Неделя 16	41	44	43	47	36	10 (19.2)	6 (11.5)	19 (36.5)	10 (18.5)	2 (3.5)
Неделя 18	41	43	40	46	33	9 (17.3)	11 (21.2)	15 (28.8)	13 (24.1)	3 (5.3)
Неделя 20	41	41	39	45	30	14 (26.9)	14 (26.9)	17 (32.7)	14 (25.9)	3 (5.3)
Неделя 22	39	40	41	44	31	16 (30.8)	15 (28.8)	20 (38.5)	17 (31.5)	5 (8.8)

[0257] Доля достижения EASI-90 (каждую неделю):

[0258] [Таблица 26]

Переменная: EASI-90

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 24	40	40	41	42	30	14 (26.9)	14 (26.9)	26 (50.0)	16 (29.6)	6 (10.5)
Неделя 26	38	38	39	43	26	14 (26.9)	16 (30.8)	26 (50.0)	20 (37.0)	6 (10.5)
Неделя 28	36	38	38	40	26	15 (28.8)	14 (26.9)	25 (48.1)	17 (31.5)	5 (8.8)
Неделя 30	34	37	38	40	25	14 (26.9)	18 (34.6)	25 (48.1)	24 (44.4)	8 (14.0)
Неделя 32	33	38	37	40	23	16 (30.8)	17 (32.7)	27 (51.9)	25 (46.3)	11 (19.3)
Неделя 34	33	38	35	37	23	19 (36.5)	15 (28.8)	27 (51.9)	24 (44.4)	11 (19.3)
Неделя 36	34	37	36	37	25	18 (34.6)	19 (36.5)	28 (53.8)	21 (38.9)	13 (22.8)
Неделя 40	26	34	30	30	22	15 (28.8)	19 (36.5)	23 (44.2)	18 (33.3)	13 (22.8)
Неделя 44	24	34	29	30	19	14 (26.9)	24 (46.2)	24 (46.2)	20 (37.0)	12 (21.1)
Неделя 48	22	32	28	26	17	14 (26.9)	21 (40.4)	22 (42.3)	18 (33.3)	11 (19.3)
Неделя 52	18	33	23	24	17	12 (23.1)	24 (46.2)	17 (32.7)	19 (35.2)	11 (19.3)
Неделя 56	19	28	18	20	16	13 (25.0)	21 (40.4)	13 (25.0)	15 (27.8)	8 (14.0)



[0259] Доля достижения IGA0/1 (каждую неделю):

[0260] [Таблица 27]

Переменная: достижение показателя IGA 0 или 1 с уменьшением по сравнению с исходным уровнем  $\geq 2$  пункта

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 1	50	51	50	54	54	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Неделя 2	46	50	48	53	50	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Неделя 4	46	49	46	52	44	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (1.8)
Неделя 6	42	48	42	51	41	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.7)	0 (0.0)
Неделя 8	42	45	42	50	40	5 (9.6)	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.7)	0 (0.0)
Неделя 10	43	44	43	48	39	6 (11.5)	4 (7.7)	6 (11.5)	2 (3.7)	1 (1.8)
Неделя 12	43	45	42	48	36	9 (17.3)	6 (11.5)	12 (23.1)	4 (7.4)	1 (1.8)
Неделя 14	42	42	42	48	34	8 (15.4)	5 (9.6)	11 (21.2)	4 (7.4)	2 (3.5)
Неделя 15	40	43	41	48	37	10 (19.2)	7 (13.5)	9 (17.3)	8 (14.8)	2 (3.5)
Неделя 16	41	44	43	47	36	10 (19.2)	8 (15.4)	16 (30.8)	10 (18.5)	1 (1.8)
Неделя 18	41	43	40	46	33	10 (19.2)	8 (15.4)	16 (30.8)	12 (22.2)	1 (1.8)
Неделя 20	41	41	39	45	30	13 (25.0)	9 (17.3)	15 (28.8)	14 (25.9)	3 (5.3)
Неделя 22	39	40	41	44	31	13 (25.0)	12 (23.1)	18 (34.6)	14 (25.9)	3 (5.3)

[0261] Доля достижения IGA0/1 (каждую неделю):

[0262] [Таблица 28]

Переменная: достижение показателя IGA 0 или 1 с уменьшением по сравнению с исходным уровнем  $\geq 2$  пункта

Посещение	Количество субъектов с оценкой					Количество и (%) достигших субъектов				
	КНК4083 150мг Q4W	КНК4083 600мг Q4W	КНК4083 300мг Q2W	КНК4083 600мг Q2W	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо /КНК4083 600мг Q2W N=57
Неделя 24	40	40	41	42	30	14 (26.9)	10 (19.2)	20 (38.5)	12 (22.2)	3 (5.3)
Неделя 26	38	38	39	43	26	13 (25.0)	14 (26.9)	25 (48.1)	18 (33.3)	4 (7.0)
Неделя 28	36	38	38	40	26	11 (21.2)	12 (23.1)	23 (44.2)	14 (25.9)	3 (5.3)
Неделя 30	34	37	38	40	25	13 (25.0)	12 (23.1)	22 (42.3)	17 (31.5)	4 (7.0)
Неделя 32	33	38	37	40	23	14 (26.9)	13 (25.0)	24 (46.2)	23 (42.6)	5 (8.8)
Неделя 34	33	38	35	37	23	16 (30.8)	11 (21.2)	24 (46.2)	20 (37.0)	7 (12.3)
Неделя 36	34	37	36	38	25	18 (34.6)	14 (26.9)	27 (51.9)	19 (35.2)	8 (14.0)
Неделя 40	26	34	30	30	22	10 (19.2)	17 (32.7)	19 (36.5)	13 (24.1)	7 (12.3)
Неделя 44	24	34	29	30	19	12 (23.1)	16 (30.8)	25 (48.1)	16 (29.6)	11 (19.3)
Неделя 48	22	32	28	26	17	8 (15.4)	21 (40.4)	20 (38.5)	18 (33.3)	9 (15.8)
Неделя 52	18	33	23	24	17	10 (19.2)	19 (36.5)	18 (34.6)	15 (27.8)	10 (17.5)
Неделя 56	19	28	18	20	16	12 (23.1)	18 (34.6)	13 (25.0)	14 (25.9)	9 (15.8)

[0263] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0264] [Таблица 29]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 1	n	50	51	50	54	54
		Среднее	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4
		Min	-55	-68	-72	-89	-63
		Медиана	-1.9	-2.2	-1.0	-5.6	-3.6
		Max	48	31	100	96	114
	Неделя 2	n	46	50	48	53	50
		Среднее	-6.7	-14.3	-18.4	-15.6	-2.6
		SD	29.7	25.8	38.1	34.0	38.9
		Min	-71	-75	-88	-100	-72
		Медиана	-2.5	-6.0	-11.6	-9.5	-4.1
		Max	71	31	128	79	154
	Неделя 4	n	46	49	46	52	44
		Среднее	-19.6	-19.4	-26.4	-24.6	-8.5
		SD	39.8	28.3	46.2	34.4	26.8
		Min	-100	-74	-92	-96	-89
		Медиана	-14.9	-14.8	-27.6	-18.3	-6.6
		Max	78	42	167	57	58

[0265] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0266] [Таблица 30]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 6	n	42	48	42	51	41
		Среднее	-28.8	-32.5	-43.4	-35.8	-11.1
		SD	37.6	34.6	42.0	35.1	35.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-89
		Медиана	-26.3	-29.7	-52.9	-32.5	-8.7
		Max	48	54	94	70	76
	Неделя 8	n	42	45	42	50	40
		Среднее	-40.3	-45.5	-52.2	-42.1	-19.2
		SD	43.6	29.7	34.9	35.6	42.7
		Min	-100	-100	-97	-100	-83
		Медиана	-45.1	-44.0	-60.0	-43.8	-19.4
		Max	118	29	37	50	150
	Неделя 10	n	43	44	43	48	39
		Среднее	-51.5	-51.9	-60.4	-48.2	-21.1
		SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-91
		Медиана	-58.6	-55.8	-69.8	-50.0	-20.8
		Max	45	86	25	50	66

[0267] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0268] [Таблица 31]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	600мг Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 12	n	43	45	42	48	36
		Среднее	-56.7	-58.4	-68.3	-50.9	-29.5
		SD	33.8	26.5	28.1	31.9	39.7
		Min	-100	-100	-100	-96	-95
		Медиана	-60.0	-63.6	-76.4	-55.5	-32.4
		Max	24	9	26	12	61
	Неделя 14	n	42	42	42	48	34
		Среднее	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1
		SD	29.2	26.9	28.9	25.9	38.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-95
		Медиана	-67.2	-69.3	-79.6	-63.0	-29.3
		Max	7	12	36	0	30
	Неделя 15	n	40	43	41	48	37
		Среднее	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3
		SD	29.4	28.5	24.9	27.3	41.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-72.4	-66.7	-81.0	-67.3	-41.2
		Max	2	6	-9	19	81

[0269] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:  
 [0270] [Таблица 32]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 16	n	41	44	43	47	36
		Среднее	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-76.9	-70.8	-85.7	-72.3	-47.9
		Max	18	6	-20	52	81
	Неделя 18	n	41	43	40	46	33
		Среднее	-67.1	-66.1	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.8	27.6	23.3	52.3	46.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-78.6	-70.0	-85.2	-75.1	-48.0
		Max	10	-6	-13	233	81
	Неделя 20	n	41	41	39	45	30
		Среднее	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-80.6	-78.1	-86.1	-80.9	-59.8
		Max	24	0	-12	11	95

[0271] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0272] [Таблица 33]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 22	n	39	40	41	44	31
		Среднее	-74.3	-75.6	-80.8	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-88.2	-82.3	-87.5	-85.1	-63.0
		Max	24	-5	+12	33	95
	Неделя 24	n	40	40	41	42	30
		Среднее	-71.7	-75.5	-85.3	-80.4	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.5	46.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-81.7	-83.8	-92.0	-85.4	-60.8
		Max	24	-5	9	15	105
	Неделя 26	n	38	38	39	43	26
		Среднее	-75.3	-78.2	-86.3	-81.0	-70.1
		SD	27.8	23.3	20.8	25.0	29.5
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-82.4	-86.9	-93.8	-89.3	-76.2
		Max	24	-23	-18	15	20

[0273] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0274] [Таблица 34]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	кнк4083 150мг	кнк4083 600мг	кнк4083 300мг	кнк4083 600мг	Плацебо / кнк4083
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	600мг Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 28	n	36	38	38	40	26
		Среднее	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-85.6	-85.5	-94.3	-89.0	-82.6
		Max	24	-20	32	-7	15
	Неделя 30	n	34	37	38	40	25
		Среднее	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-88.6	-89.5	-95.2	-91.8	-81.0
		Max	-12	-31	11	-14	-6
	Неделя 32	n	33	38	37	40	23
		Среднее	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-89.3	-88.6	-96.4	-91.9	-88.0
		Max	10	-31	-56	-36	-44



[0275] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения в каждую неделю:

[0276] [Таблица 35]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 34	n	33	38	35	37	23
		Среднее	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-92.9	-87.5	-96.4	-95.7	-88.9
		Max	16	-23	-52	4	-18
	Неделя 36	n	34	37	36	37	25
		Среднее	-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2
		SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-94.0	-90.0	-96.5	-90.9	-90.4
		Max	7	-24	-62	-39	5
	Неделя 40	n	26	34	30	30	22
		Среднее	-88.0	-86.9	-91.7	-88.4	-82.3
		SD	16.4	14.6	14.0	12.4	26.0
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-93.0	-93.2	-96.2	-91.9	-92.8
		Max	-36	-52	-33	-54	0

[0277] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю:

[0278] [Таблица 36]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо /
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	КНК4083 600мг Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 44	n	24	34	29	30	19
		Среднее	-89.1	-81.7	-94.8	-88.5	-86.7
		SD	18.1	38.8	6.0	15.8	23.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-93.2	-94.9	-96.7	-95.0	-94.4
		Max	-14	106	-82	-41	0
	Неделя 48	n	22	32	28	26	17
		Среднее	-84.5	-90.8	-94.3	-91.6	-85.0
		SD	24.4	11.0	7.1	12.1	27.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-92.0	-93.5	-97.8	-96.5	-94.4
		Max	-11	-56	-78	-57	12
	Неделя 52	n	19	33	23	24	17
		Среднее	-90.4	-92.2	-93.2	-92.4	-90.2
		SD	14.1	12.4	9.4	10.8	12.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-94.2	-97.4	-96.7	-94.3	-100.0
		Max	-42	-56	-66	-58	-63

[0279] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения в каждую неделю:

[0280] [Таблица 37]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 56	n	19	28	18	20	16
		Среднее	-87.4	-88.3	-90.3	-90.4	-88.3
		SD	18.7	21.1	16.6	13.5	15.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-94.3	-97.0	-98.3	-94.7	-92.4
		Max	-32	-35	-36	-57	-50

[0281] Время (недели) до рецидива без введения КНК4083 для пациентов, достигших EASI-75 на 36 неделе:

[0282] [Таблица 38]

Достижение: EASI-75

Статистические показатели	КНК4083 150мг Q4W N=52	КНК4083 600мг Q4W N=52	КНК4083 300мг Q2W N=52	КНК4083 600мг Q2W N=54	Плацебо / КНК4083 600мг Q2W N=57
Субъекты, достигшие на 36 неделе, n	27	30	33	31	20
Рецидив, n (%)	8 (29.6)	5 (16.7)	4 (12.1)	2 (6.5)	3 (15.0)
Метод Каплана-Мейера (недели)					
25-й перцентиль (95% CI)	16.14 (7.43, 20.14)	- (8.43, -)	- (4.14, -)	- (8.14, -)	- (4.14, -)
медиана	20.14 (16.14, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
75-й перцентиль (95% CI)	- (20.14, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
Вероятность рецидива (95% CI)					
4 недели от 36 недели	3.8 (0.6, 24.3)	0.0 (-, -)	3.4 (0.5, 22.1)	0.0 (-, -)	0.0 (-, -)
8 недели от 36 недели	12.6 (4.2, 34.2)	6.9 (1.8, 24.9)	7.0 (1.8, 25.3)	0.0 (-, -)	5.6 (0.8, 33.4)
12 недели от 36 недели	17.2 (6.8, 39.7)	10.3 (3.5, 28.7)	7.0 (1.8, 25.3)	4.0 (0.6, 25.2)	12.3 (3.2, 41.2)
16 недели от 36 недели	22.4 (9.9, 46.0)	13.8 (5.4, 32.7)	7.0 (1.8, 25.3)	4.0 (0.6, 25.2)	12.3 (3.2, 41.2)
20 недели от 36 недели	27.5 (13.3, 51.7)	13.8 (5.4, 32.7)	11.7 (3.9, 32.4)	4.0 (0.6, 25.2)	19.0 (6.5, 48.4)

[0283] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0284] [Таблица 39]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо / КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 1	n	50	51	50	54	54
		Среднее	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4
		Min	-55	-68	-72	-89	-63
		Медиана	-1.9	-2.2	-1.0	-5.6	-3.6
		Max	48	31	100	96	114
	Неделя 2	n	47	50	50	53	50
		Среднее	-7.4	-14.3	-16.7	-15.6	-2.6
		SD	29.7	25.8	38.3	34.0	38.9
		Min	-71	-75	-88	-100	-72
		Медиана	-2.9	-6.0	-8.9	-9.5	-4.1
		Max	71	31	128	79	154
	Неделя 4	n	46	50	46	52	44
		Среднее	-19.6	-19.7	-26.4	-24.6	-8.5
		SD	39.8	28.1	46.2	34.4	26.8
		Min	-100	-74	-92	-96	-89
		Медиана	-14.9	-15.2	-27.6	-18.3	-6.6
		Max	78	42	167	57	58

[0285] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0286] [Таблица 40]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 6	n	42	49	42	51	42
		Среднее	-28.8	-32.6	-43.4	-35.8	-12.2
		SD	37.6	34.2	42.0	35.1	35.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-89
		Медиана	-26.3	-34.4	-52.9	-32.5	-9.1
		Max	48	54	94	70	76
	Неделя 8	n	43	46	42	50	41
		Среднее	-40.6	-43.3	-52.2	-42.1	-20.7
		SD	43.1	33.0	34.9	35.6	43.3
		Min	-100	-100	-97	-100	-83
		Медиана	-46.0	-43.9	-60.0	-43.8	-20.0
		Max	118	57	37	50	150
	Неделя 10	n	43	44	43	48	39
		Среднее	-51.5	-51.9	-60.4	-48.2	-21.1
		SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-91
		Медиана	-58.6	-55.8	-69.8	-50.0	-20.8
		Max	45	86	25	50	66

[0287] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0288] [Таблица 41]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 12	n	43	45	43	48	37
		Среднее	-56.7	-58.4	-68.2	-50.9	-31.0
		SD	33.8	26.5	27.7	31.9	40.2
		Min	-100	-100	-100	-96	-95
		Медиана	-60.0	-63.6	-75.5	-55.5	-35.3
		Max	24	9	26	12	61
	Неделя 14	n	42	42	42	48	34
		Среднее	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1
		SD	29.2	26.9	28.9	25.9	38.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-95
		Медиана	-67.2	-69.3	-79.6	-63.0	-29.3
		Max	7	12	36	0	30
	Неделя 15	n	40	43	41	48	37
		Среднее	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3
		SD	29.4	28.5	24.9	27.3	41.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-72.4	-66.7	-81.0	-67.3	-41.2
		Max	2	6	-9	19	81

[0289] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения за каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0290] [Таблица 42]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 16	n	41	44	43	47	36
		Среднее	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-76.9	-70.8	-85.7	-72.3	-47.9
		Max	18	6	-20	52	81
	Неделя 18	n	41	44	40	46	33
		Среднее	-67.1	-66.6	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.8	27.5	23.3	52.3	46.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-78.6	-74.1	-85.2	-75.1	-48.0
		Max	10	-6	-13	233	81
	Неделя 20	n	41	41	39	45	30
		Среднее	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-80.6	-78.1	-86.1	-80.9	-59.8
		Max	24	0	-12	11	95

[0291] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0292] [Таблица 43]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 22	n	39	40	41	44	31
		Среднее	-74.3	-75.6	-80.8	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-88.2	-82.3	-87.5	-85.1	-63.0
		Max	24	-5	-12	33	95
	Неделя 24	n	40	40	41	43	30
		Среднее	-71.7	-75.5	-85.3	-79.9	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.4	46.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-81.7	-83.8	-92.0	-85.0	-60.8
		Max	24	-5	9	15	105
	Неделя 26	n	39	38	39	43	27
		Среднее	-74.8	-78.2	-86.3	-81.0	-67.5
		SD	27.6	23.3	20.8	25.0	31.9
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-82.4	-86.9	-93.8	-89.3	-76.0
		Max	24	-23	-18	15	20



[0293] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0294] [Таблица 44]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 28	n	36	38	38	40	26
		Среднее	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-85.6	-85.5	-94.3	-89.0	-82.6
		Max	24	-20	32	-7	15
	Неделя 30	n	34	37	38	40	25
		Среднее	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-88.6	-89.5	-95.2	-91.8	-81.0
		Max	-12	-31	11	-14	-6
	Неделя 32	n	33	38	37	40	23
		Среднее	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-89.3	-88.6	-96.4	-91.9	-88.0
		Max	10	-31	-56	-36	-44

[0295] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0296] [Таблица 45]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 6600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 34	n	33	38	35	37	23
		Среднее	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-92.9	-87.5	-96.4	-95.7	-88.9
		Max	16	-23	-52	4	-18
	Неделя 36	n	34	37	36	37	25
		Среднее	-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2
		SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-94.0	-90.0	-96.5	-90.9	-90.4
		Max	7	-24	-62	-39	5
	Неделя 40	n	29	35	33	34	24
		Среднее	-86.6	-86.8	-91.1	-89.5	-82.8
		SD	17.6	14.5	13.7	12.1	25.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-92.9	-92.6	-95.7	-92.9	-92.8
		Max	-36	-52	-33	-54	0

[0297] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0298] [Таблица 46]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 44	n	30	35	36	36	23
		Среднее	-86.0	-81.7	-93.8	-89.9	-86.3
		SD	22.6	38.2	7.2	14.8	21.9
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-93.2	-94.6	-96.3	-95.6	-94.4
		Max	-12	106	-76	-41	0
	Неделя 48	n	30	36	35	37	23
		Среднее	-81.0	-84.4	-93.7	-91.6	-87.0
		SD	28.3	28.6	7.8	12.5	24.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-92.0	-92.3	-97.7	-96.6	-94.4
		Max	-11	66	-78	-53	12
	Неделя 52	n	29	37	32	36	24
		Среднее	-78.0	-87.3	-93.3	-93.2	-86.0
		SD	30.2	22.9	9.0	9.7	22.7
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-94.1	-96.0	-97.2	-95.2	-90.9
		Max	6	14	-66	-58	6

[0299] Процентные изменения (%) по сравнению с исходным уровнем показателей EASI в группах введения каждую неделю без учета запрещенных сопутствующих препаратов:

[0300] [Таблица 47]

Элемент	Посещение	Статистич. показатели	КНК4083 150мг	КНК4083 600мг	КНК4083 300мг	КНК4083 600мг	Плацебо/ КНК4083 600мг
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57
Процентные изменения по сравнению с исходным уровнем	Неделя 56	n	30	36	31	35	24
		Среднее	-77.1	-83.4	-88.6	-91.2	-81.8
		SD	27.2	22.7	17.2	12.3	26.7
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Медиана	-91.2	-94.2	-95.8	-95.5	-91.0
		Max	-12	-24	-36	-57	12

[0301] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США 63/089809, поданной 9 октября 2020 г., 63/116365, поданной 20 ноября 2020 г., и 63/233,592, поданной 16 августа 2021 г., полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

**[Список последовательностей, свободный текст]**

[0302] SEQ ID NO 1: аминокислотная последовательность VH КНК4083

SEQ ID NO 2: аминокислотная последовательность VL КНК4083

SEQ ID NO 3: аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи КНК4083

SEQ ID NO 4: аминокислотная последовательность константной области легкой цепи КНК4083

SEQ ID NO 5: полноразмерная аминокислотная последовательность тяжелой цепи КНК4083

SEQ ID NO 6: полноразмерная аминокислотная последовательность легкой цепи КНК4083

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающий подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.
2. Способ терапии по п. 1, в котором антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.
3. Способ терапии по п. 1, в котором введение продолжают в течение по меньшей мере 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения.
4. Способ терапии по п. 1, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.
5. Способ терапии по п. 1, в котором антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.
6. Способ терапии по п. 1, в котором дозу выбирают от 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.
7. Способ терапии по п. 1, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.
8. Способ терапии по п. 1, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, при котором местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения.
9. Способ терапии по п.1, который комбинируют с известным средством для местного применения, таким как стероид.
10. Способ терапии по п.1, в котором антитело против ОХ40 представляет собой КНК4083.
11. Способ терапии связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, включающий подкожное введение пациенту антител против ОХ40 в дозе от 150 мг до 600 мг один раз в период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.
12. Способ терапии по п. 11, в котором антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.
13. Способ терапии по п. 11, в котором введение продолжают в течение по меньшей

мере 16 недель, 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения.

14. Способ терапии по п. 11, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.

15. Способ терапии по п. 11, в котором антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.

16. Способ терапии по п. 11, в котором дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.

17. Способ терапии по п. 11, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

18. Способ терапии по п. 11, в котором связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения.

19. Способ терапии по п. 11, который комбинируют с известным средством для местного применения, таким как стероид.

20. Способ терапии по п. 11, в котором антитело против ОХ40 представляет собой КНК4083.

21. Композиция для применения при лечении связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитела против ОХ40 вводят пациенту подкожно в дозе от 150 мг до 600 мг один раз за период от двух недель до четырех недель в течение по меньшей мере 16 недель.

22. Композиция для применения по п. 21, в которой антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

23. Композиция для применения по п. 21 или 22, причем введение продолжают в течение по меньшей мере 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения.

24. Композиция для применения по п. 21, в которой связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.

25. Композиция для применения по любому из пп. 21-24, причем антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.

26. Композиция для применения по любому из пп. 21-25, причем дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.

27. Композиция для применения по любому из п. 21, причем связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

28. Композиция для применения по п. 21, причем связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит средней или тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит средней или тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения.

29. Композиция для применения по любому из пп. 21-28, которую комбинируют с известным средством для местного применения, таким как стероид.

30. Композиция для применения по любому из пп. 21-29, в которой антитела против ОХ40 представляют собой КН К4083.

31. Композиция для применения при лечении связанного с ОХ40 иммунного или связанного с аллергией заболевания, причем антитела против ОХ40 вводят пациенту подкожно в дозе от 150 мг до 600 мг один раз в период от двух недель до четырех недель непрерывно в одной и той же дозе.

32. Композиция для применения по п. 31, в которой антитело против ОХ40 представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (также называемую VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи (также называемую VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

33. Композиция для применения по п. 31 или 32, причем введение продолжают в течение по меньшей мере 16 недель, 20 недель, 22 недель, 24 недель или 34 недель после начала введения.

34. Композиция для применения по любому из пп. 31-33, причем связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит.

35. Композиция для применения по любому из пп. 31-34, причем антитела против ОХ40 вводят подкожно один раз в две недели, три недели или четыре недели.

36. Композиция для применения по любому из пп. 31-35, причем дозу выбирают из 150 мг, 300 мг, 450 мг и 600 мг.

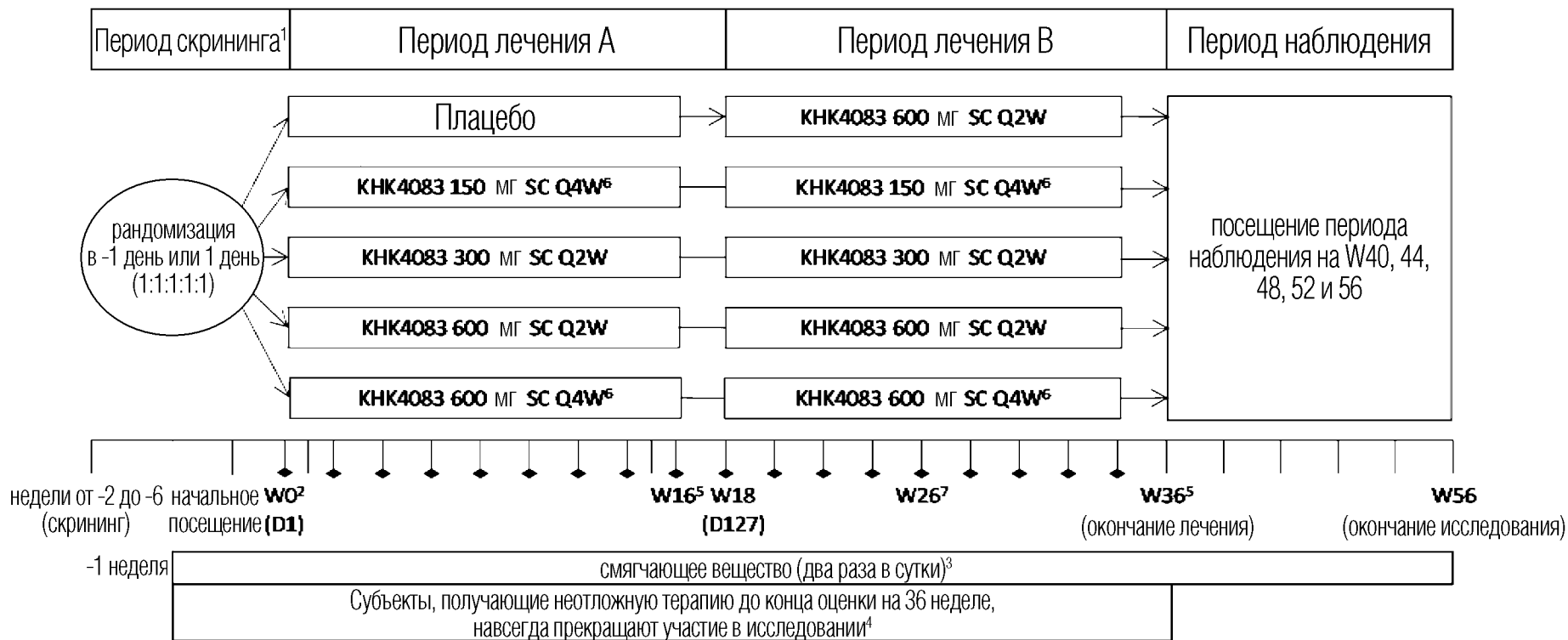
37. Композиция для применения по любому из пп. 31-36, причем связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит от умеренной до тяжелой степени.

38. Композиция для применения по любому из пп. 31-37, причем связанное с ОХ40 иммунное или связанное с аллергией заболевание представляет собой атопический дерматит средней или тяжелой степени, который плохо поддается лечению с помощью местного средства, или атопический дерматит средней и тяжелой степени, для которого местная терапия не рекомендуется с медицинской точки зрения.

39. Композиция для применения по любому из пп. 31-38, которую комбинируют с известным средством для местного применения, таким как стероид.

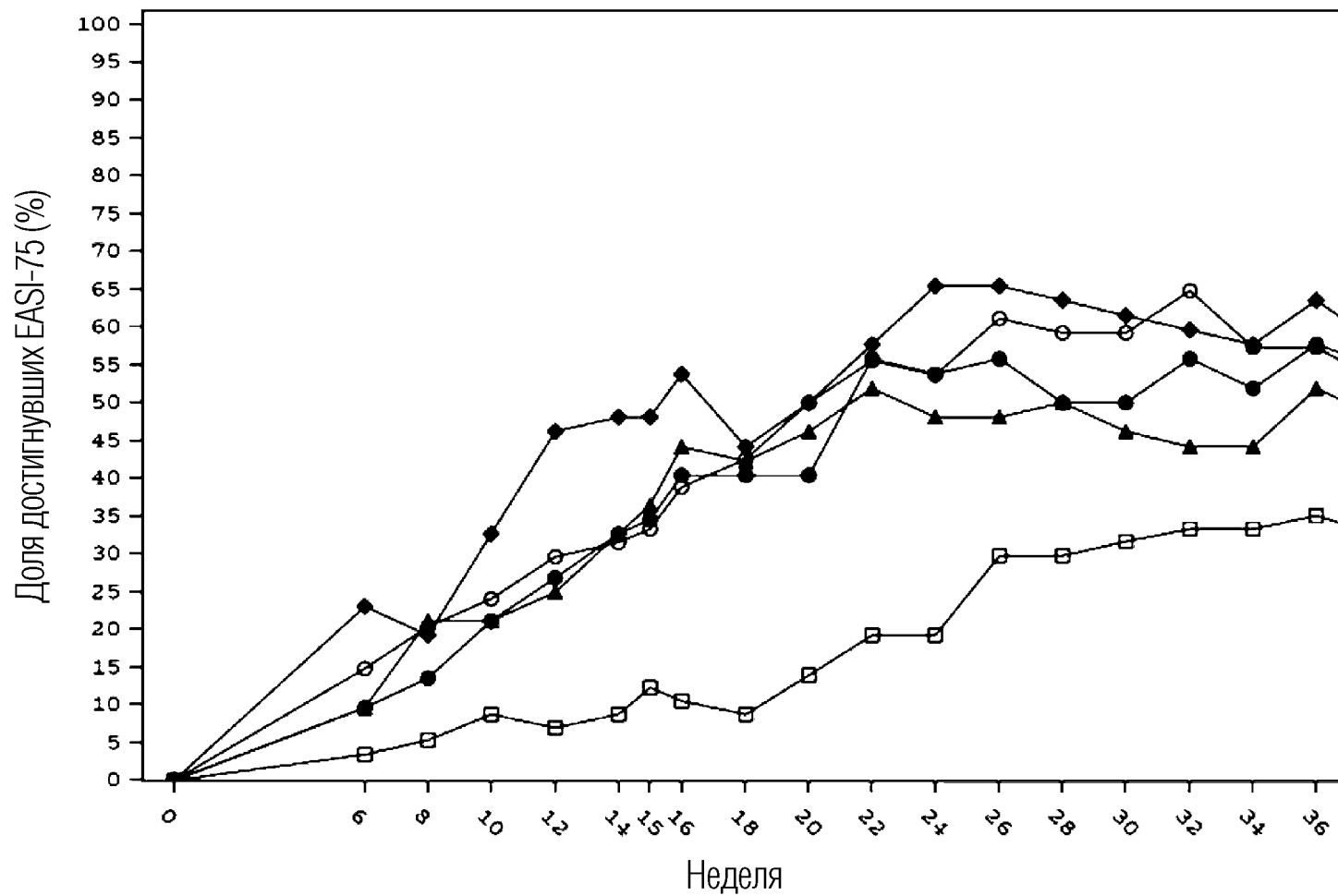
40. Композиция для применения по любому из пп. 31-39, в которой антитело против ОХ40 представляет собой КНК4083.





IP - продукт исследования, SC - подкожно, Q2W - раз в 2 недели, Q4W - раз в 4 недели, W - неделя, D - день, Day 1- дата первой дозы IP. ♦: Введение IP

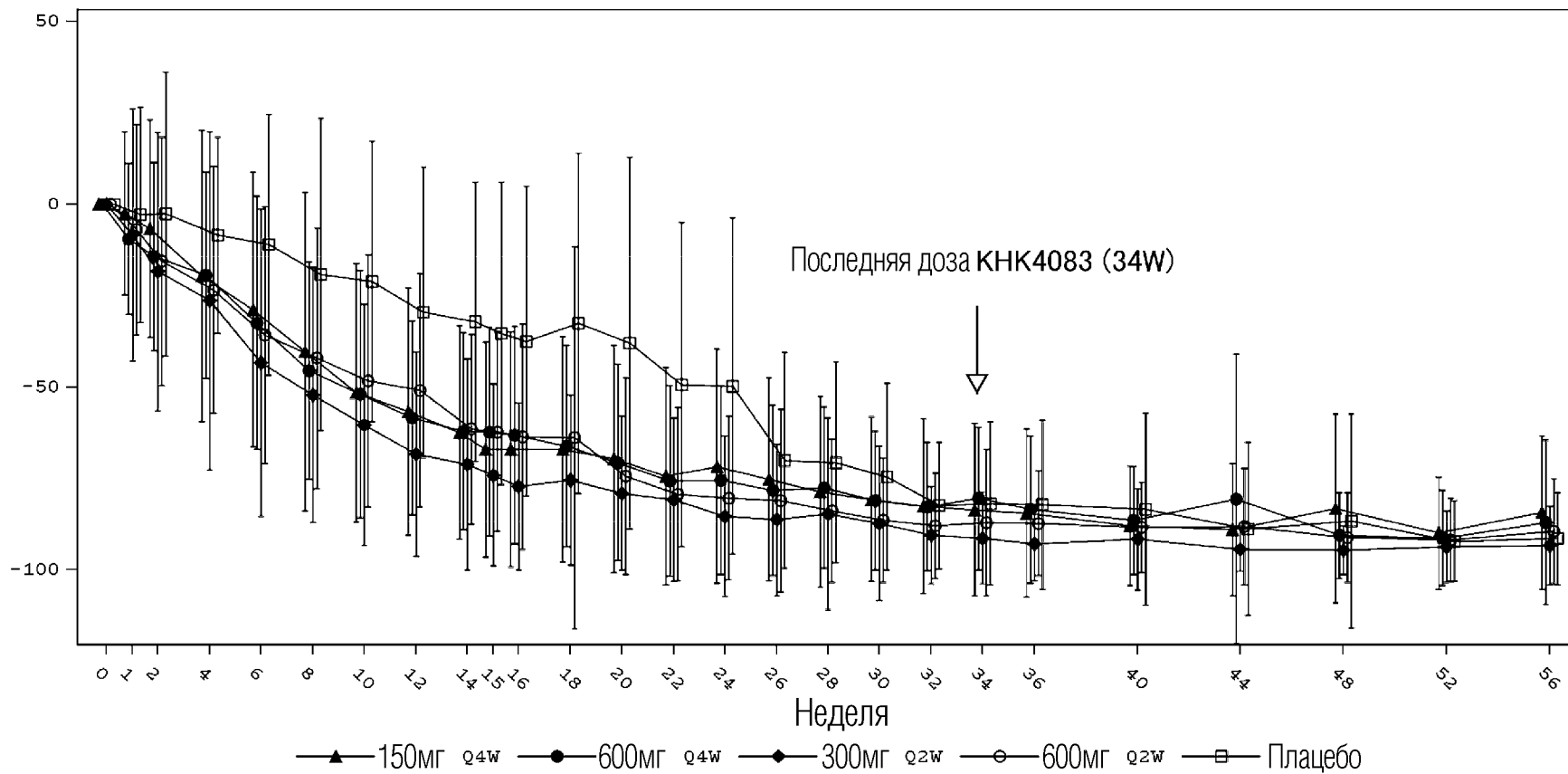
ФИГ. 1



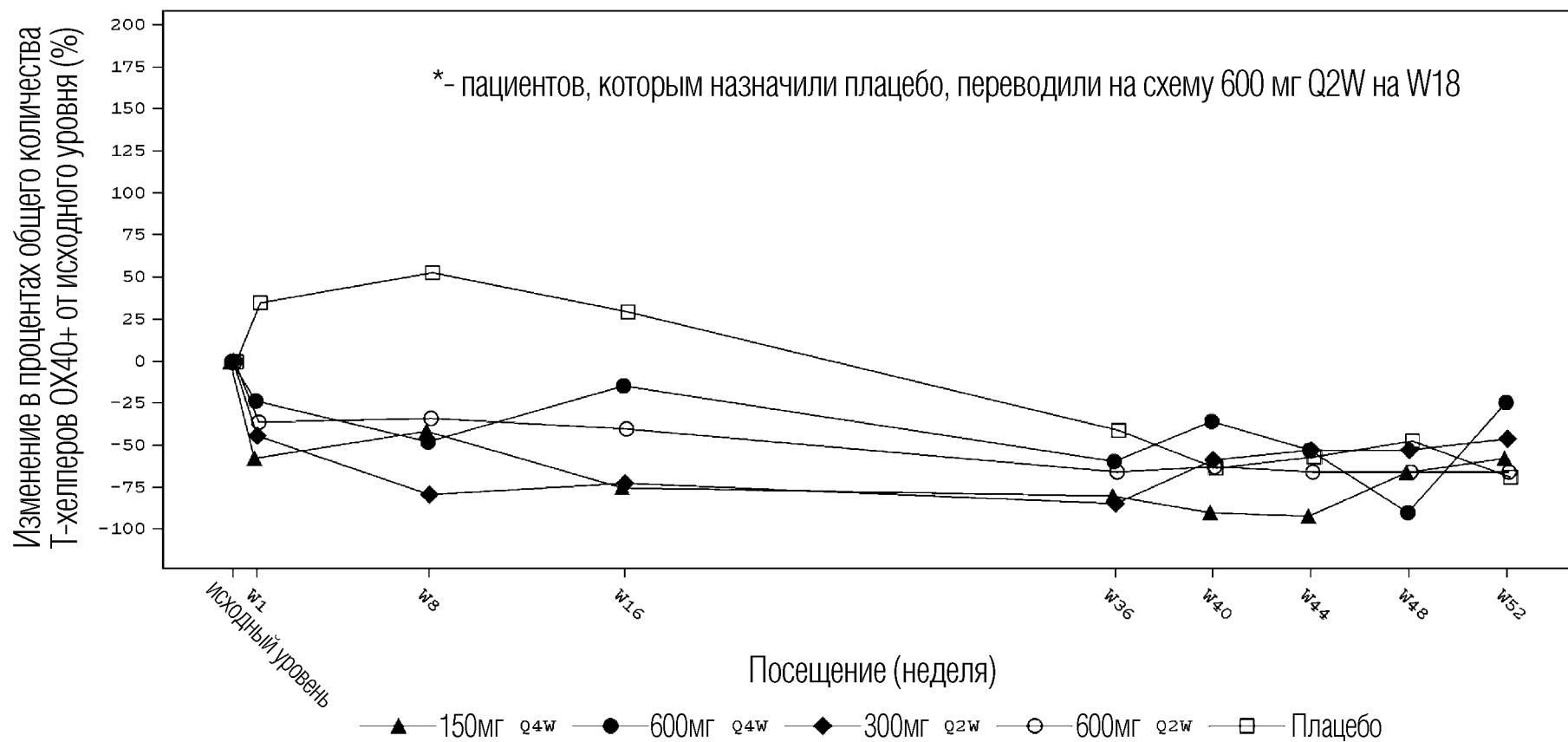
▲ 150мг Q4W ● 600мг Q4W ◆ 300мг Q2W ○ 600мг Q2W □ Плацебо

ФИГ. 2

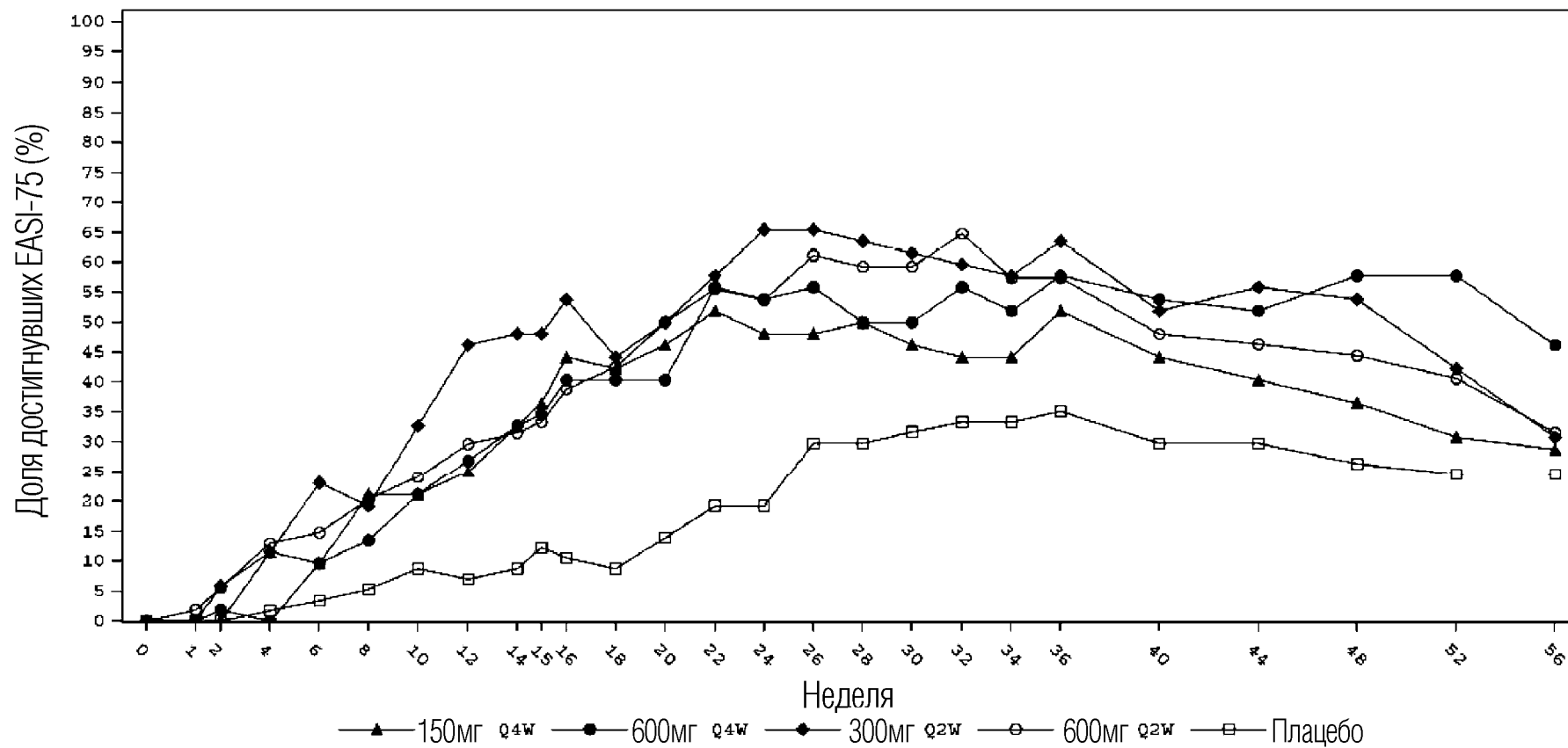
Изменение в процентах показателя EAS1 от исходного уровня



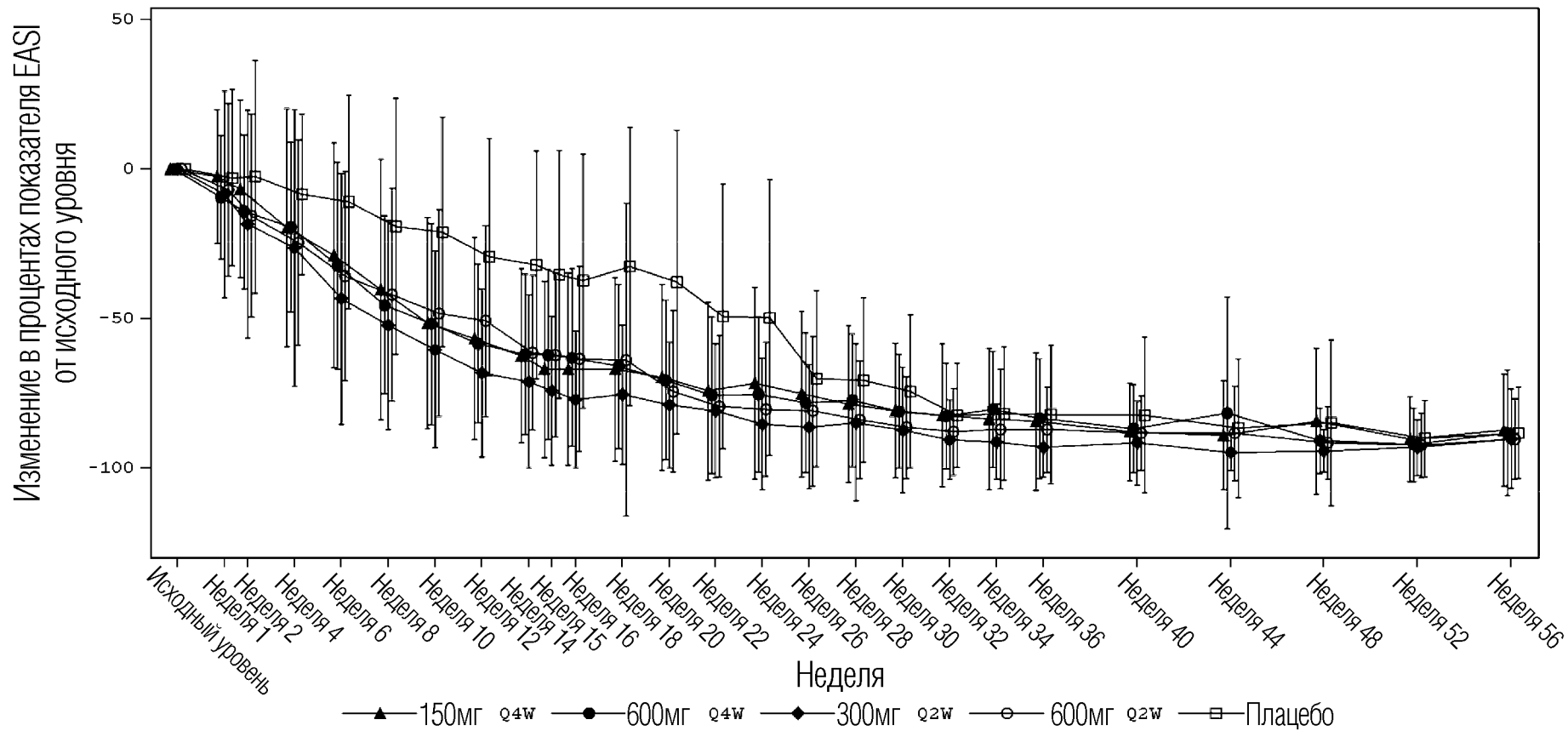
ФИГ. 3



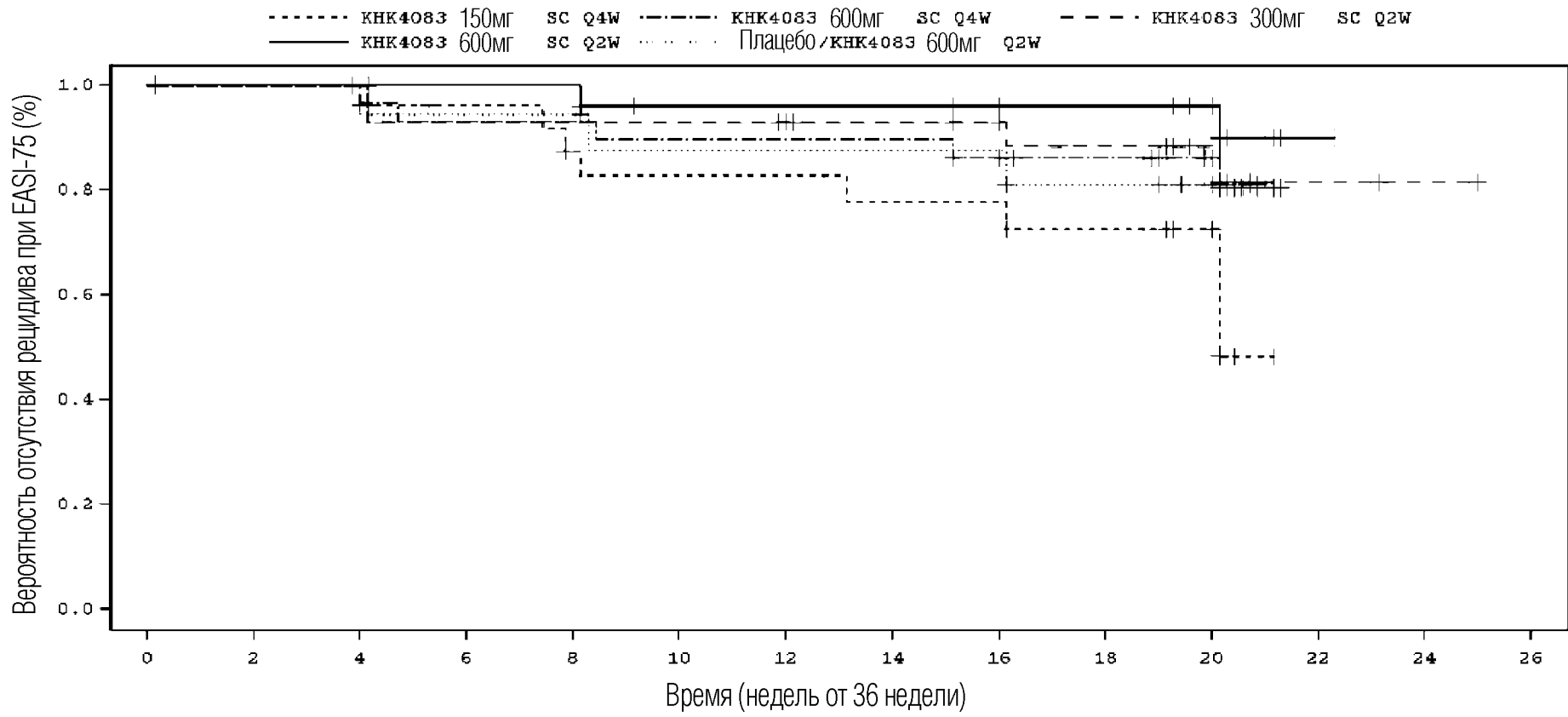
ФИГ. 4



ФИГ. 5

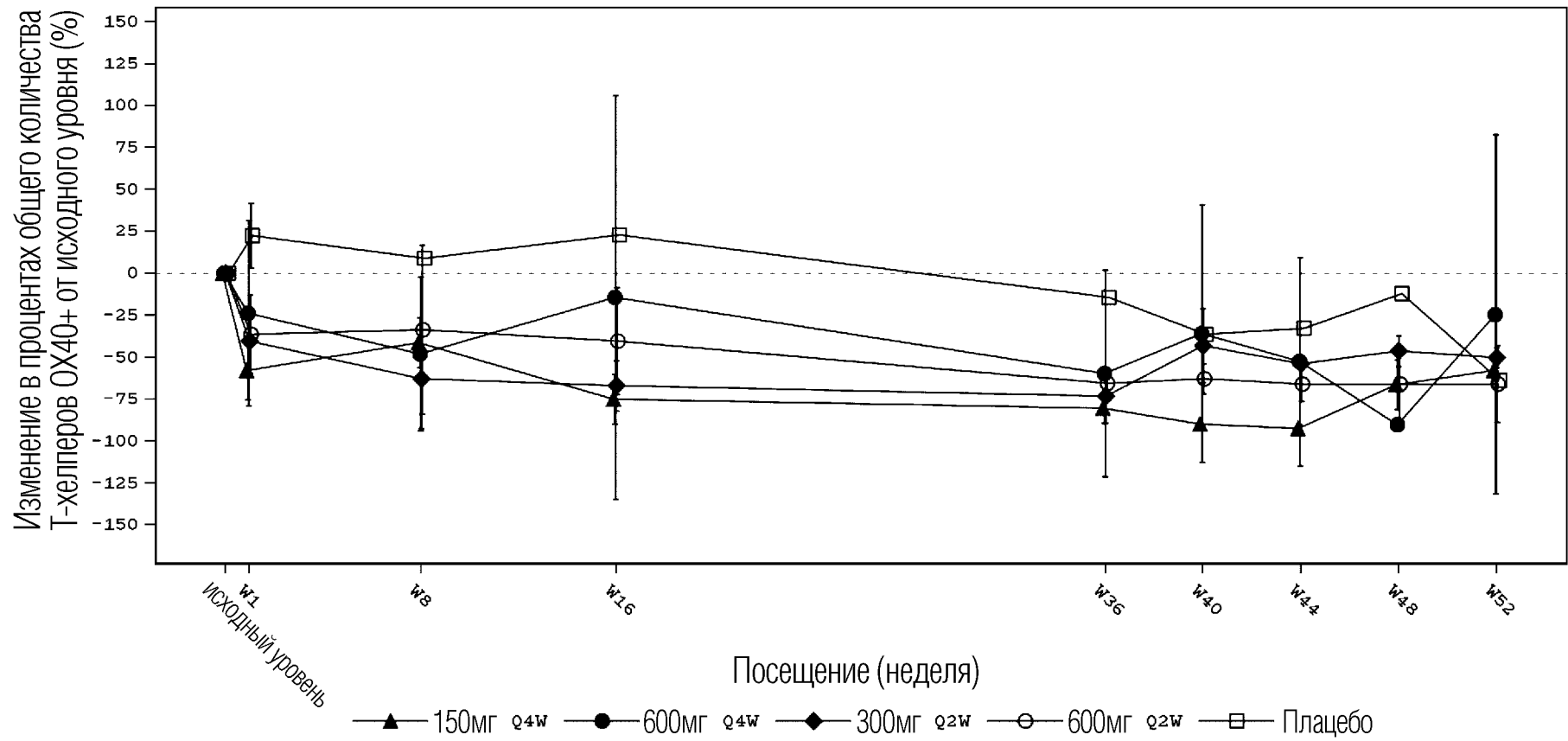


ФИГ. 6



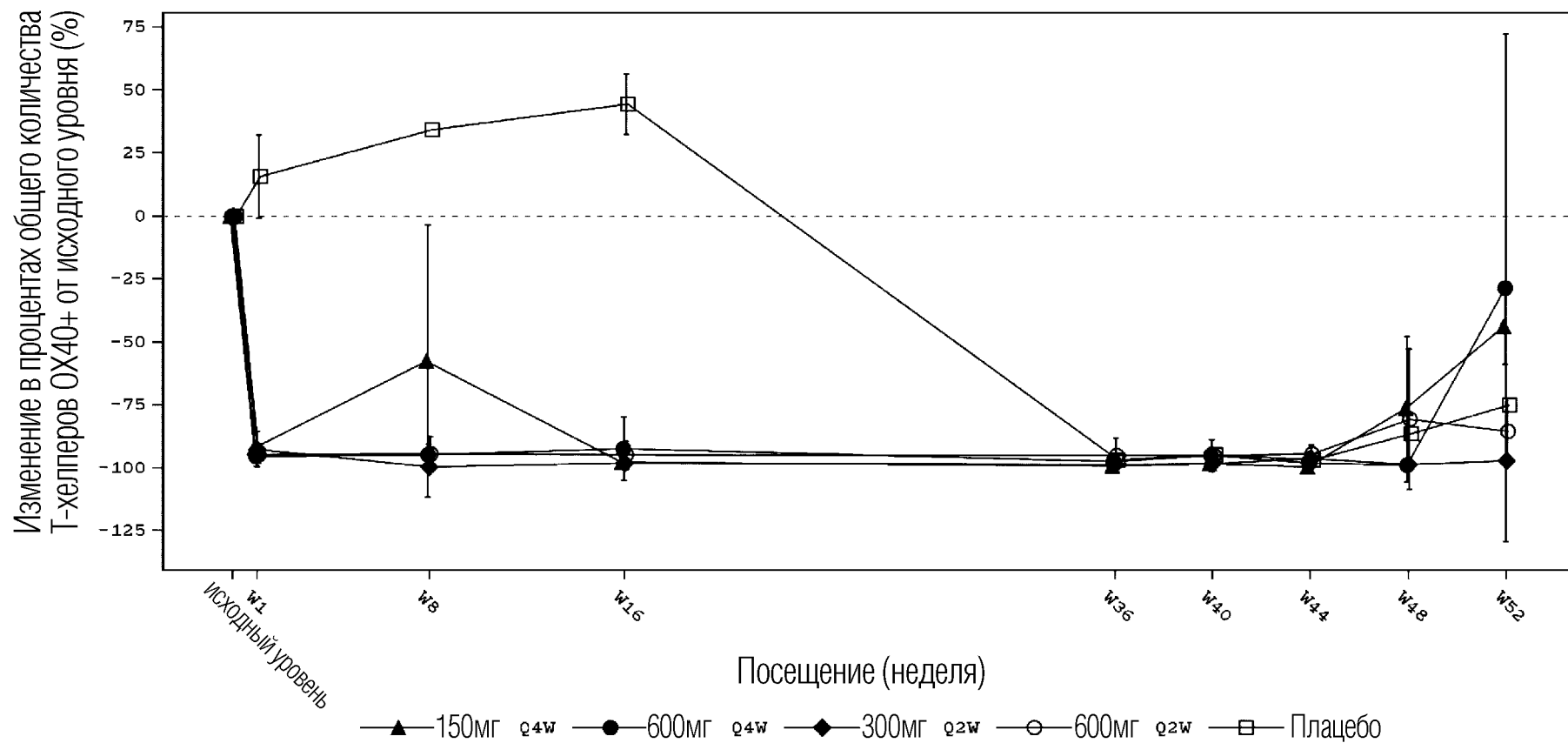
150мгQ4W	27	26	26	22	19	17	17	15	15	13	9	0	0	0
600мгQ4W	30	29	29	27	27	26	26	26	24	22	16	0	0	0
300мгQ2W	33	30	29	25	25	25	24	22	21	18	13	2	1	0
600мгQ2W	31	27	27	25	25	21	21	21	20	19	17	1	0	0
Плацебо	20	18	18	16	16	13	13	13	13	11	7	0	0	0

ФИГ. 7

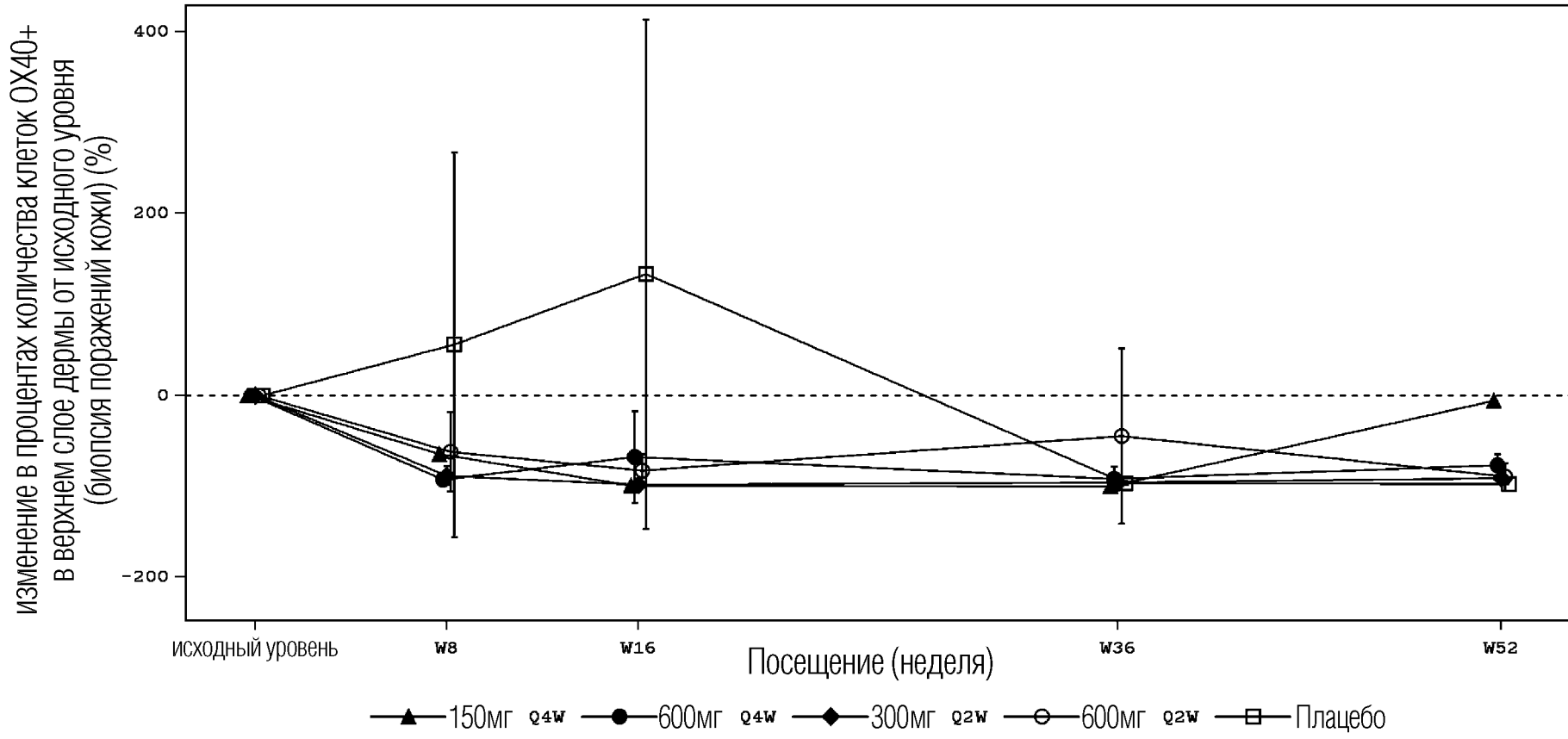


ФИГ. 8



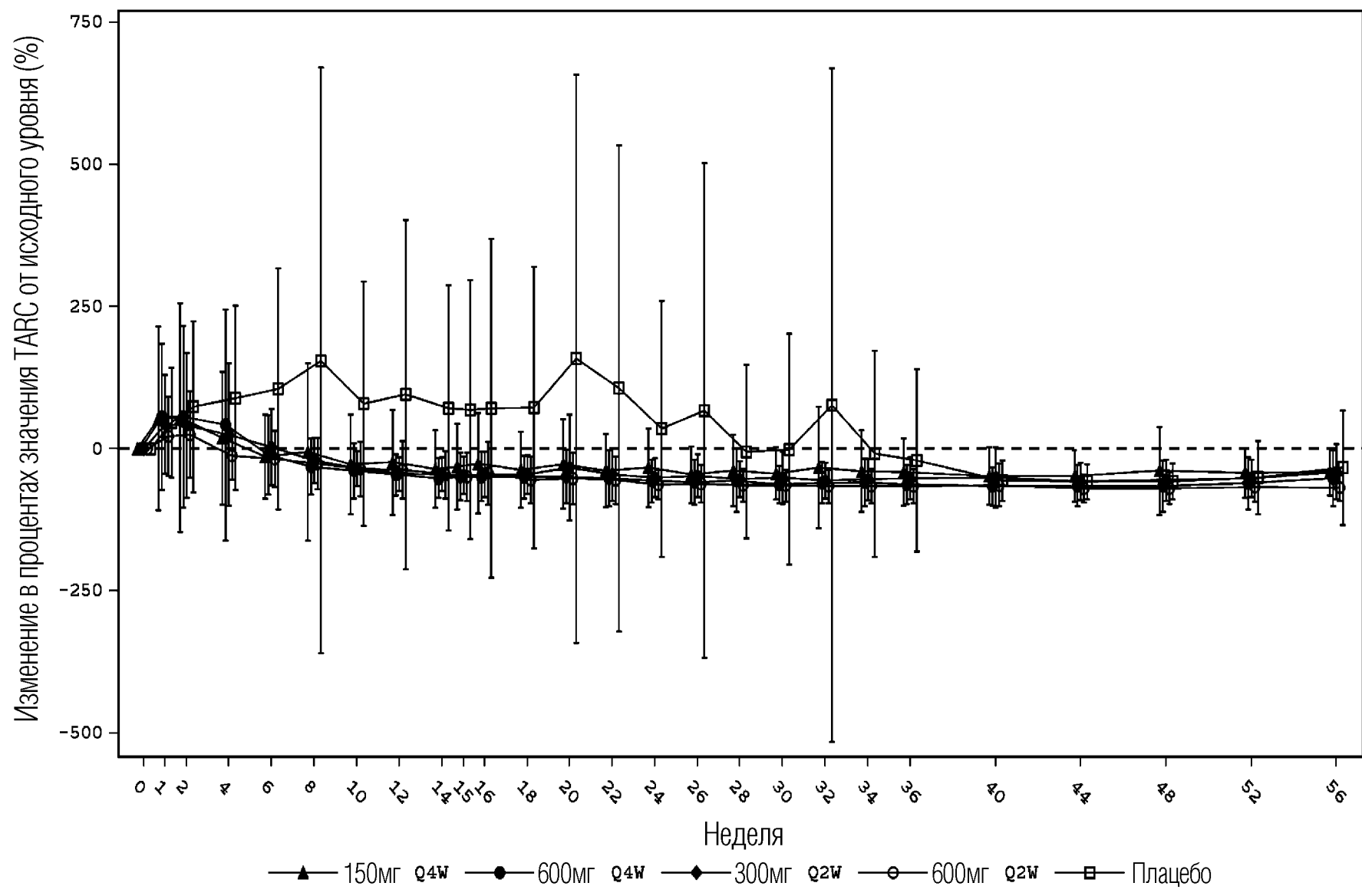


ФИГ. 9



10/11

ФИГ. 10



ФИГ. 11