

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393078**

(13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.25

(22) Дата подачи заявки
2022.05.04

(51) Int. Cl. **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИЛТ7-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ**

(31) **63/183,886; 63/197,789; 63/242,768;
63/249,953; 63/326,424**

(32) **2021.05.04; 2021.06.07; 2021.09.10;
2021.09.29; 2022.04.01**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/027620**

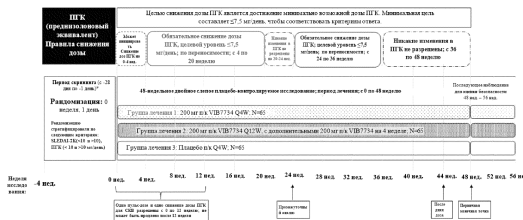
(87) **WO 2022/235758 2022.11.10**

(71) Заявитель:
ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Рис Уилльям, Иллей Габор, Ян
Ли, Драппа Йорн, Рэчфорд Джон,
Хэммонд Эдвард (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения аутоиммунного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7). Настоящее изобретение также относится к способам уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) или снижения сигнатуры генов интерферона I типа (IFNGS) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту ИЛТ7-связывающего белка.



*Примечание: во всех случаях рассматриваются в порядке исключения (данные лабораторных исследований, отклонения лабораторных результатов, лабораторные ошибки и COVID-19) с применением стандартного метода.

A1

202393078

202393078

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579361EA/085

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИЛТ7-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка претендует на приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/183886, поданной 4 мая 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/197789, поданной 7 июня 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/242768, поданной 10 сентября 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/249953, поданной 29 сентября 2021, и предварительной заявке на патент США № 63/326424, поданной 1 апреля 2022 г., каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Содержание текстового файла, представленного в электронном виде, полностью включено в данный документ посредством ссылки: копия Перечня последовательностей в машиночитаемом формате с именем файла: NORA_033_05WO_SeqList_ST25.txt, дата записи: 02 мая 2022 г., размер файла: 12288 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам лечения аутоиммунного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ось интерферона I типа (IFN) является одним из наиболее важных путей развития заболеваний человека, а ее нарушение регуляции играет центральную роль в патогенезе многих хронических аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ). Хотя точная этиология СКВ и других аутоиммунных заболеваний до конца не выяснена, считается, что сочетание экологических и генетических факторов вместе с накоплением клеточного мусора приводит к нарушению периферической иммунной толерантности, характеризующейся высоким уровнем циркулирующих аутореактивных антител. Доступные в настоящее время способы направлены на лечение аутоиммунных заболеваний, а не на их предотвращение. Кроме того, традиционные варианты лечения аутоиммунных заболеваний включают иммунодепрессанты, которые связаны с широким спектром побочных эффектов. Таким образом, существует потребность в лучших терапевтических альтернативах для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний. Настоящее изобретение направлено на эти потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7

(IL7), причем фармацевтически эффективное количество IL7-связывающего белка составляет около 100-350 мг. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество вводят одним или более введениями (например, 1, 2 или 3) в один и тот же день. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из дискоидной красной волчанки (ДКВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, дерматомиозита, антисинтезазного воспалительного миозита и очаговой алопеции. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ, при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 200 мг. В некоторых аспектах введение эффективно снижает: а) уровень плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта; б) сигнатура генов интерферона I типа (IFNGS); или с) уровень плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта и IFNGS типа I, каждый из которых сравнивают с исходным уровнем у субъекта перед введением. В некоторых аспектах IFNGS включает общие уровни экспрессии SPATS2L, EPST11, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18. В некоторых аспектах снижение уровня пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчаночный нефрит, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг. В аспектах, согласно которым после введения субъект достигает положительного почечного ответа, что определяется одним или более из улучшений скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) или отношения белка к креатинину за 24 часа в моче (UPCR) по сравнению с исходным уровнем у субъекта перед введением. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ), и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 150-300 мг. В некоторых аспектах введение эффективно в снижении одного или более из: балла по шкале оценки активности для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-A), балл по шкале оценки степени повреждения для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-D), балл по шкале общей оценки исследователем активности кожной волчанки (CLA-IGA), балл по шкале классификации критериев дискоидной красной волчанки (DLECC), балл по шкале оценки активности и повреждения при дискоидной красной волчанке (SADDLE), появление новых дискоидных поражений, размер поражений или диспигментация дискоидного поражения по сравнению с исходным уровнем у субъекта до введения. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию, при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг. В некоторых аспектах введение эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения волос у субъекта, что определяется по стабильному или уменьшенному баллу по шкале тяжести алопеции (SALT) и/или шкале густоты и степени алопеции (ALODEX). В некоторых аспектах IL7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии. В некоторых аспектах один или более дополнительных видов терапии включают

кортикостероид. В некоторых аспектах кортикостероид представляет собой преднизолон. В некоторых аспектах применение одного или более дополнительных видов терапии постепенно снижается. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 150-300 мг. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200-300 мг. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели или один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и эти 300 мг вводят в виде двух доз по 150 мг каждая.

Предложены способы лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет от около 100 до около 300 мг.

Предложены способы лечения системной красной волчанки (СКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающий белок составляет от около 200 мг.

Предложены способы лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет от около 300 мг.

Предложены способы лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 300 мг.

Предложены способы лечения дерматомиозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7).

Предложены способы лечения антисинтетазного воспалительного миозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7).

В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка любого из предложенных способов лечения составляет от около 100 мг до около 300 мг. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело, которое содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи

(HCDR) HCDR1, HDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1 и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах связывающий белок ILT7 афукозилирован. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб. В некоторых аспектах введение осуществляется подкожно. В некоторых аспектах субъекту вводят ILT7-связывающий белок каждые 4 недели. В некоторых аспектах субъекту вводят ILT7-связывающий белок каждые 12 недель. В некоторых аспектах перед введением субъекту вводят по меньшей мере одну начальную дозу ILT7-связывающего белка. В некоторых аспектах по меньшей мере одну начальную дозу вводят каждые 2 недели в течение 1, 2, 3, 4, 5 или более доз. В некоторых аспектах по меньшей мере одна начальная доза составляет около 100-300 мг.

Предложены способы лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 100 мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 100 мг каждые 4 недели в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз. В аспектах субъекту дополнительно вводят: 100 мг ILT7-связывающего белка каждые 12 недель; или 300 мг ILT7-связывающего белка каждые 12 недель после введения каждые 4 недели. В некоторых аспектах применение 100 мг каждые 12 недель или 300 мг каждые 12 недель продолжают в течение по меньшей мере около 104 недель.

Предложены способы лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300 мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 300 мг каждые 12 недель в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз.

Способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения аутоиммунных нарушений у субъекта, нуждающегося в этом, снижения пДК в ткани субъекта, нуждающегося в этом, и для снижения IFNGS типа I у субъекта, нуждающегося в этом. Настоящее изобретение также относится к способам уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) или снижения сигнатуры генов интерферона I типа (IFNGS) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту ILT7-

связывающего белка.

В настоящем изобретении предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7). В некоторых аспектах эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. В аспектах субъекту вводят: (a) первую дозу, (b) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, (c) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и (d) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

Данное изобретение также относится к способам снижения пДК в ткани субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг.

Данное изобретение также относится к снижению IFNGS типа I у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка вводят субъекту, нуждающемуся в этом, когда уровень IFNGS I типа у субъекта повышен по сравнению с IFNGS типа I у нормального субъекта. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждые двенадцать недель. Кроме того, субъекту вводят дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу снижения пДК в ткани субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. Субъекту вводят: (a) первую дозу, (b) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, (c) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и (d) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу снижения пДК в ткани субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу снижения пДК в ткани

субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛ7-связывающий белок вводят примерно каждые двенадцать недель. Кроме того, субъекту вводят дозу 200 мг ИЛ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. Субъекту вводят: (a) первую дозу, (b) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, (c) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и (d) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки (СКВ) у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. Субъекту вводят: (a) первую дозу, (b) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, (c) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и (d) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждые двенадцать недель. Кроме того, субъекту вводят дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждые двенадцать недель. Кроме того, субъекту вводят дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В этом способе субъекту вводят фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка. Фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг. ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее VH, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. Эти и другие варианты осуществления описаны ниже.

Предложен способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от 250 мг до 350 мг.

Предложен способ уменьшения количества плазмцитоподобных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта с очаговой алопецией, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг.

В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка уменьшает количество плазмцитоподобных дендритных клеток (пДК) у субъекта. В некоторых аспектах пДК

являются циркулирующими пДК. В некоторых аспектах снижение пДК является обратимым. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

Предложен способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

Предложен способ уменьшения количества плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта с очаговой алопецией, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

В некоторых случаях снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет от около 1% до около 99%. В некоторых аспектах снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 50%. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок индуцирует антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC) в отношении пДК. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок по меньшей мере подавляет высвобождение интерферона I типа (IFN) из пДК. В некоторых аспектах IFN типа I представляет собой IFN α . В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок связывается с ИЛТ7. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее варибельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1 и/или варибельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее варибельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и варибельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах связывающий белок ИЛТ7 афукозилирован.

Предложен способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее варибельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%,

96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ILT7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

Предложен способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии. В некоторых аспектах один из одного или более дополнительных видов терапии представляет собой стандартную терапию. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок вводят подкожно. В некоторых аспектах введение эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения волос у субъекта, что определяется по стабильному или уменьшенному баллу по шкале тяжести алопеции (SALT) и/или шкале густоты и степени алопеции (ALODEX). В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок вводят мышам с очаговой алопецией, причем введение является эффективным в отношении снижения уровня интерферон-индуцируемого белка А устойчивости к миксовирусам 1 типа (MxA) в биоптате, содержащем волосяной фолликул мыши, как определено с помощью иммуногистохимии. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300 мг. В некоторых аспектах количество 300 мг вводят в виде двух отдельных доз по 150 мг каждая, которые вводят в один и тот же день. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Прилагаемые фигуры, включенные в данный документ и являются частью описания, иллюстрируют некоторые, но не единственные или исключительные иллюстративные варианты осуществления и/или особенности. Предполагается, что описанные в данном документе варианты осуществления и графических материалы следует рассматривать скорее, как иллюстративные, чем ограничивающие.

На Фиг. 1 показан общий дизайн исследования. COVID-19: коронавирусная болезнь 2019 года; ПГК: пероральный глюкокортикоид; Q4W: один раз каждые 4 недели; Q12W: один раз каждые 12 недель; п/к: подкожный (подкожно); СКВ: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: Индекс активности СКВ 2000; нед.: неделя.

На Фиг. 2. Показана диаграмма клинического исследования Примера 2.

На Фиг. 3 показана иллюстративная схема снижения дозы пероральных

глюкокортикоидов.

На Фиг. 4 изображена примерная схема исследования из Примера 3.

На Фиг. 5 показан балльный инструмент оценки тяжести алопеции (SALT) из публикации Olsen EA et al., Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):440-447.

На Фиг. 6 показан балльный инструмент оценки для шкалы густоты и степени алопеции (ALODEX) из публикации Olsen EA et al., SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1268-1270 и Olsen EA et al., Objective outcome measures: Collecting meaningful data on alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):470-478 e473.

На Фиг. 7 показан общий дизайн исследования из Примера 4. CRR: полный почечный ответ; д: день; ИП: исследуемый препарат; MMF: микофенолата мофетил; MPA: микофеноловая кислота; OCS: пероральные кортикостероиды; PRR: частичный почечный ответ; Q4W: один раз каждые 4 недели; Q12W: один раз каждые 12 недель; п/к: подкожно; SFU: Последующее наблюдение для оценки безопасности; SOC: стандартная терапия; нед.: неделя.

На Фиг. 8 показан общий дизайн исследования из Примера 5. LTE: долгосрочное исследование продления терапии; N: общая популяция; Q4W: один раз каждые 4 недели; п/к: подкожно; SFU: Последующее наблюдение для оценки безопасности; нед.: неделя.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у субъекта с помощью ILT7-связывающего белка. В конкретных аспектах ILT-7-связывающий белок вводят в дозе 200 мг. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В других аспектах ILT-7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах способы обеспечивают лечение аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом установлено, что у субъекта высокий уровень сигнатуры генов интерферона I типа в крови (IFNGS). Данное изобретение также относится к способам снижения уровня IFNGS у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок вводят субъекту, когда уровень IFNGS типа I повышен у субъекта по сравнению с уровнем IFNGS типа I у нормального субъекта. В некоторых аспектах, например, ILT7-связывающий белок вводят субъектам с повышенным исходным уровнем IFNGS типа I по сравнению с уровнем IFNGS типа I у нормального субъекта. В конкретных аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой антитело. В некоторых аспектах антитело представляет собой даксидилимаб.

При некоторых заболеваниях (например, аутоиммунных заболеваниях) активированные пДК секретируют значительные количества интерферонов типа I и типа III (IFN). IFN типа I представляют собой большую группу белков IFN, которые помогают регулировать иммунную систему. IFN млекопитающих обозначаются как IFN α , IFN β , IFN ω , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN δ , IFN ζ , и IFN ν . В некоторых аспектах IFN типа I, который генерирует

IFNGS типа I, представляет собой IFN α . Уровни белка IFN типа I не могут быть непосредственно измерены надежным способом; однако измерение генов, индуцируемых IFN, служит надежным заменителем уровней белка IFN 1 типа. Уровни экспрессии этих генов, индуцируемых IFN I типа, можно измерить в биологических образцах (например, крови, коже, скелетных мышцах и т. д.) и подвергнуть анализу в виде совокупного показателя, называемого «сигнатурой генов интерферона I типа» или «IFNGS I типа» или «IFNGS».

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится объект изобретения. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие документы, упомянутые в данном документе, явно полностью включены в него посредством ссылки. В случаях конфликта, данное описание, включая определения, является преваляющим. Кроме того, материалы, способы и примеры, описанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Использование в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное.

Диапазоны могут быть указаны в данном документе в виде от «около» одного конкретного значения и/или до «около» другого конкретного значения. Когда выражен такой диапазон, другой аспект включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, когда значения выражаются в виде приближений с использованием предшествующего «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой аспект. Кроме того, понятно, что конечные точки каждого из диапазонов значимы как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. В контексте данного документа термин «около» относится к диапазону, который составляет 15% плюс или минус от заявленного числового значения в контексте конкретного использования. Например, около 10 будет включать диапазон от 8,5 до 11,5. Термин «около» также учитывает типичную ошибку или неточность измерения величин.

При упоминании последовательности нуклеиновой кислоты или последовательности белка термин «идентичность» используется для обозначения сходства между двумя последовательностями. Если не указано иное, процентные идентичности, описанные в данном документе, определяются с использованием алгоритма BLAST, доступного по адресу во всемирной сети: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, с использованием параметров по умолчанию.

Под «исследуемым биологическим образцом» подразумевается любой биологический образец, полученный от индивида, страдающего, вероятно страдающего или предположительно страдающего заболеванием или патологическим состоянием, таким

как аутоиммунное заболевание, и/или от индивида, у которого проявляются один или более его симптомов, например, помимо прочего, повышенный IFNGS I типа.

Под «нормальным биологическим образцом» понимается любой биологический образец, полученный от нормального субъекта.

В данном документе термин «субъект» относится к любому индивиду, например, человеку или млекопитающему, отличному от человека, для которого желательны диагностика, прогноз или терапия. Термин «субъект» может означать человека или млекопитающее, отличное от человека, страдающего, вероятно страдающего или предположительно страдающего заболеванием, например, аутоиммунным заболеванием или патологическим состоянием. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо. Хотя представленные в данном документе ИЛТ7-связывающие белковые композиции в основном предназначены для композиций, которые подходят для введения людям, специалист в данной области техники поймет, что такие композиции, как правило, подходят для введения субъектам всех видов. В некоторых аспектах субъектом является млекопитающее. Млекопитающее включает приматов, таких как люди, обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и животных, отличных от приматов, таких как домашние животные, включая лабораторных животных (таких как кролики и грызуны, например, морские свинки, крысы или мыши), домашних и сельскохозяйственных животных (например, кошек, собак, свиней, крупный рогатый скот, овец, коз, лошадей, кроликов), и также недомашних животных, таких как дикие животные, птицы, рептилии, рыбы и т.п.

В контексте данного документа термин «субъект, нуждающийся в этом» включает субъектов, которые могли бы получить пользу от способов, описанных в данном документе. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают, помимо прочего, тех, кто уже страдает этим патологическим состоянием или нарушением, тех, кто склонен к такому патологическому состоянию или нарушению, тех, у кого есть подозрение на такое патологическое состояние или нарушение, а также тех, у кого это патологическое состояние или нарушение необходимо предотвратить, облегчить или реверсировать.

В контексте данного документа термин «нормальный субъект» относится к любому здоровому индивиду, например, человеку или млекопитающему, не страдающему каким-либо заболеванием или подозрением на заболевание или патологическое состояние. Термин «нормальный субъект» также относится к индивиду, например, человеку или млекопитающему, отличному от человека, до проявления каких-либо симптомов, связанных с аутоиммунным заболеванием, таких как повышенный уровень IFNGS I типа. Нормальным субъектом может быть тот же субъект, что и субъект, нуждающийся в лечении, до того, как у субъекта появятся какие-либо симптомы аутоиммунного нарушения, такие как, помимо прочего, повышенный уровень IFNGS I типа. В других аспектах нормальный субъект и субъект, нуждающийся в лечении, представляют собой два разных индивида.

В контексте данного документа «лечение» или «лечить» описывает уход и заботу о

субъекте с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или нарушением и включает введение ПЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или нарушения или для устранения заболевания, патологического состояния или нарушения. Таким образом, термин «лечить» или «лечение» относится как к терапевтическим мерам, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предотвращение, замедление (ослабление) или облегчение прогрессирования заболевания (например, аутоиммунного заболевания). Полезные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния, и реверсирование заболевания (частичное или полное). Термин «лечить» также может включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

В некоторых аспектах лечение включает применение или введение ПЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение используемого ПЛТ7-связывающего белка в способах, описанных в данном документе, в выделенные ткани или линии клеток от субъекта, если субъект имеет заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, аутоиммунное заболевание). Можно заподозрить, что субъект нуждается в лечении, описанном в данном документе, когда у субъекта проявляются симптомы патологического состояния или заболевания, проявляющиеся в избыточном количестве или активности пДК, даже если формальный диагноз не был установлен. В некоторых аспектах субъект, который предположительно нуждается в лечении, имеет высокий исходный уровень IFNGS I типа в крови. В других аспектах лечение также подразумевает применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ПЛТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ПЛТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, в выделенную ткань или линию клеток от субъекта, у которого имеется заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, аутоиммунное заболевание).

Термин «уменьшить», «снизить» или «уменьшение» означает уменьшение степени, уровня, количества, активности или степени по сравнению с начальным значением. Снижение не обязательно должно быть статистически значимым при переходе от одного значения к другому.

В контексте данного документа термин «снижение количества пДК» или «уменьшение количества пДК» относится к уменьшенным уровням активированных пДК у

субъекта или в биологическом образце (*например*, крови и/или других тканях, таких как клетки кожи, биоптаты кожи и т. д.), отобранном у субъекта, уменьшенным уровням общего количества пДК у субъекта или в биологическом образце, отобранном у субъекта, или и то, и другое.

В контексте данного документа термин «высокий» или «повышенный» при использовании в сочетании с IFNGS означает, что кратность изменения для IFNGS типа I составляет от по меньшей мере около 1,1 до около 1000 по сравнению с нормальным IFNGS типа I. Под «нормальным IFNGS типа I» понимается IFNGS типа I, полученный от нормального субъекта. Термины «высокий» или «повышенный», когда они используются в сочетании с IFNGS типа I, используются как взаимозаменяемые. В некоторых аспектах IFNGS типа I является «высоким» или «повышенным», когда IFNGS типа I, используемый в способах, описанных в данном документе, в по меньшей мере около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз превышает IFNGS типа I у нормального субъекта. В некоторых аспектах способы лечения, описанные в данном документе, применяются, когда уровень IFNGS I типа повышен в по меньшей мере около 4 раза по сравнению с нормальным IFNGS I типа.

Термины «вводить», «введение», «процесс введения» и т.п., когда они применяются, например, к субъекту, клетке, ткани, органу или биологическому образцу, относятся к контакту соединения или реагента с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологическим образцом. В контексте клетки введение включает контакт (например, *in vitro* или *ex vivo*) реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, при этом жидкость находится в контакте с клеткой. IL7-связывающие белки, используемые в описанном в данном документе способе, можно вводить субъекту различными способами, известными в данной области техники. Иллюстративные способы введения IL7-связывающих белков, используемые в способах, описанных в данном документе, включают, помимо прочего, парентеральный, пероральный, мукозальный, местный, трансдермальный, ингаляционный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный способы введения. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интрастернальные инъекции или инфузионные методики. В некоторых аспектах IL7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, вводятся внутривенно. В некоторых аспектах IL7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, вводятся путем подкожной инъекции. Термин «вводить», «введение» или «процесс введения» может включать однократное или многократное введение IL7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. Например, многократное введение включает по меньшей мере два (т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) введения субъекту IL7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе.

«Терапевтически эффективное количество», или «фармацевтически эффективное количество», или «эффективное количество» соединения (*например*, IL7-связывающего

белка, используемого в способах, описанных в данном документе) относится к количеству, которое достаточно для получения желаемого профилактического, терапевтического или улучшающего эффекта у субъекта, или количеству, которое достаточно для предотвращения или облегчения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния статистически значимым образом. Когда речь идет об индивидуальном активном ингредиенте, вводимом отдельно, терапевтически эффективная доза относится только к этому ингредиенту. Когда речь идет о комбинации, терапевтически эффективная доза относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту при последовательном или одновременном введении. В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает, что ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, способны оказывать полезный с медицинской точки зрения эффект (например, вызывать снижение повышенного уровня IFNGS I типа и/или снижение количества пДК у субъекта, нуждающегося в этом) при использовании в соответствии с назначением или рекомендациями, по сравнению с плацебо. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от вида и массы субъекта, которому его вводят, но может быть установлено с использованием стандартных методов.

Белок, связывающий иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7)

Как правило, термины «ИЛТ7-связывающий белок», «ИЛТ7-связывающая молекула» и «ИЛТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе», используются взаимозаменяемо для обозначения белка или молекулы, которая специфически связывается с иммуноглобулин-подобным транскриптом 7 (ИЛТ7). Термины «белок» и «пептид» могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, связываются с полноразмерным ИЛТ7. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, связываются с фрагментом ИЛТ7. В некоторых аспектах фрагмент ИЛТ7, с которым связываются ИЛТ7-связывающие белки, содержит внеклеточный домен ИЛТ7.

В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, связываются с любым ИЛТ7 млекопитающих. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в описанных в данном документе способах, связываются с ИЛТ7 человека или его фрагментом, например, с внеклеточной частью ИЛТ7 человека. В других аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в описанных в данном документе способах, связываются с ИЛТ7 яванского макака или его фрагментом, например, с внеклеточной частью ИЛТ7 яванского макака. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок связывается с областью Ig1 ИЛТ7. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок связывается с областью Ig2 ИЛТ7. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок связывается с ИЛТ7 человека и яванского макака.

В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент афукозилированы.

ILT7 представляет собой белок клеточной поверхности, который уникален для плазматоидных дендритных клеток (пДК) человека и отличных от человека приматов. Предложены ILT7-связывающие белки композиции, содержащие их, и способы их применения. В некоторых аспектах композиция может содержать эффективное количество ILT7-связывающего белка.

Примеры ILT7-связывающих белков описаны и описаны в публикации РСТ № WO 2017/156298, патенте США № US8084585B2, публикации РСТ № WO 2021/113702, все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых аспектах ILT7, с которым связывается ILT7-связывающий белок, расположен на пДК. В некоторых аспектах представлен клон ILT70137 в публикации РСТ № WO 2017/156298, который дополнительно описан ниже в **таблице 1**. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с любой из последовательностей **таблицы 1**. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит любую из последовательностей **таблицы 1**. Даксдилимаб представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и переменную область легкой цепи (VL) SEQ ID NO:2. VIB7734 и HZN7734 относятся к даксдилимабу.

Таблица 1. Иллюстративная последовательность моноклонального антитела к ILT7

Клон	SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
ILT70 137	1	Переменная область тяжелой цепи (VH)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTF TSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN TNYAQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSL RSDDTAVYYCARNGLWGWDSDAFDIWGR GTLVTVSS
	2	Переменная область легкой цепи (VL)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYY CSSYTSSSTVVFVGGGTKVTVL
	3	HCDR1	SYGIS
	4	HCDR2	WISAYNGNTNYAQLQGG
	5	HCDR3	NGLWGWDSDAFDI
	6	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
	7	LCDR2	DVSNRPS
	8	LCDR3	SSYTSSSTVV
	9	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG

		YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTVVFGGGTVTLVGLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
10	Тяжелая цепь	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTF TSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN TNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSL RSDDTAVYYCARNGLWGWSDAFDIWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит VH и VL, которые имеют по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с: SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно. В некоторых аспектах VH и VL ILT7-связывающего белка содержат SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно. В некоторых аспектах VH и VL ILT7-связывающего белка содержат последовательность, которая имеет по меньшей мере около 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 2, соответственно. В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, который может связываться с тем же эпитопом ILT7, что и антитело, содержащее VH и VL, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно. В некоторых аспектах выделенный связывающий ILT7 белок представляет собой ILT7-связывающий белок, который конкурентно ингибирует связывание с ILT7 антитела, содержащего VH и VL, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно. В некоторых

аспектах выделенный ILT7-связывающий белок содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит VH, содержащую последовательность, которая имеет по меньшей мере около 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO: 1.

В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит VL, содержащую последовательность, которая имеет по меньшей мере около 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO: 2.

В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, содержащий CDR: HCDR1, HDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3-8, соответственно. В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, содержащий CDR: HCDR1, HDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3-8, соответственно, по меньшей мере с 1-2, 2-3 или 2-4 модификациями остатков.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит или состоит из VH, которая имеет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или VL, которая имеет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, содержащий определяющие комплементарность области (CDR) HCDR1, HDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3-8, соответственно.

В некоторых аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность легкой цепи области (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно. В других аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, которые имеют по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно.

В некоторых аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат тяжелую цепь с SEQ ID NO:9. В других аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат легкую цепь с SEQ ID NO:10. В некоторых аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат тяжелую цепь с SEQ ID NO:9 и легкую цепь с SEQ ID NO:10. В других аспектах ILT7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, содержат тяжелую цепь, которая

имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO:9, и/или легкую цепь, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:10.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит VH, включающую SEQ ID NO:1, и VL, включающую SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, содержащий VH, включающую SEQ ID NO:1. В некоторых аспектах выделенный ILT7-связывающий белок представляет собой ILT7-связывающий белок, содержащий VL, включающую SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере около 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO: 9 и/или SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит или состоит из SEQ ID NO: 9 и/или SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб, афукозилированное моноклональное антитело (мкАт) в виде человеческого иммуноглобулина (Ig) G1 лямбда (IgG1 λ). Даксдилимаб связывается с ILT7 на поверхности пДК, что приводит к рекрутированию макрофагов и натуральных клеток-киллеров (NK), индуцируя тем самым апоптоз и истощение пДК *in vivo*. Афукозилирование даксдилимаба предназначено для усиления эффективности даксдилимаба в отношении антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) в отношении пДК. Поскольку пДК являются основным типом клеток, секретирующим интерфероны I типа (IFN) в ответ на содержащие нуклеиновые кислоты иммунные комплексы, предполагается, что истощение пДК будет снижать активность заболевания у субъектов с аутоиммунными заболеваниями (например, алопецией), которая частично обусловлена аномально высоким уровнем интерферонов I типа.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок обладает ADCC-активностью против плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) в PMBC.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок включает мышинное, человеческое, химерное, гуманизированное антитело или антитело с измененной поверхностью или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок включает антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, одноцепочечный Fv или scFv, дисульфид-связанный Fv, домен V-NAR, IgNar, интратело, IgGACH₂, миниантитело, F(ab')₃, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab, mAb₂, (scFv)₂ или scFv-Fc. В некоторых аспектах связывающий белок ILT7 включает моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах связывающий белок ILT7 включает даксдилимаб. В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

В некоторых аспектах ILT7-связывающий белок содержит константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из: (a) константный домен IgA; (b) константный домен IgD; (c) константный домен IgE; (d) константный домен IgG1; (e) константный домен IgG2; (f) константный домен IgG3; (g) константный домен

IgG4; и (h) константный домен IgM. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок содержит константный домен легкой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из: (a) константного домена каппа-цепи Ig; и (b) константного домена лямбда-цепи Ig. В некоторых аспектах связывающий белок ИЛТ7 содержит человеческий константный домен IgG1 и человеческий константный домен лямбда-цепи.

В некоторых аспектах в настоящем документе представлена клетка-хозяин, продуцирующая молекулу, связывающую ИЛТ7.

В аспектах настоящего документа предложен выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую VH, причем VH содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95% идентичности или полную идентичности с VH с SEQ ID NO: 1.

В аспектах настоящего документа предложен выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую VL, причем VL содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95% идентичности или полную идентичности с VL с SEQ ID NO: 2.

В некоторых аспектах нуклеиновая кислота функционально связана с контрольной последовательностью. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие VH или VL, кодируемые нуклеиновой кислотой, может специфически связываться с ИЛТ7.

В некоторых аспектах полинуклеотид кодирует молекулу, связывающую ИЛТ7, представленную в данном документе.

В аспектах в данном документе предложен вектор, содержащий полинуклеотид.

В аспектах в данном документе предложен полипептид, кодируемый полинуклеотидом.

В аспектах в данном документе предложен клетка-хозяин, трансформированная полинуклеотидом, представленным в данном документе (например, полинуклеотидом, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую VH, и полинуклеотидом, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую VL).

В некоторых аспектах в данном документе предложена клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид, представленный в данном документе (например, полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую VH, и полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую VL), вектор, представленный в данном документе, или полипептид, представленный в данном документе. В некоторых аспектах клетка-хозяин представляет собой клетку-хозяин млекопитающего. В некоторых аспектах клетка-хозяин представляет собой клетку мышинной миеломы NS0, человеческую клетку PER.C6[®] или клетки яичника китайского хомячка (CHO). В некоторых аспектах клетка-хозяин лишен фермента α -1,6-фукозилтрансферазы.

В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, могут содержать фрагменты фукозы или могут быть афукозилированы.

Аутоиммунное заболевание

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание можно предотвратить или лечить с помощью любого из ИЛ7-связывающих белков, представленных в данном документе.

Примеры аутоиммунных заболеваний включают, помимо прочего, системную красную волчанку (СКВ), дискоидную красную волчанку (ДКВ), волчаночный нефрит, кожную красную волчанку (ККВ), синдром Шегрена, воспалительный миозит, дерматомиозит, антисинтетазный воспалительный миозит (АСИМ), миозит с включениями, ювенильный миозит и полимиозит, системный склероз, диабет, болезнь Хашимото, аутоиммунную надпочечниковую недостаточность, врожденную апластическую анемию, рассеянный склероз, ревмокардит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, хроническое воспаление, хронический ревматизм, витилиго, очаговую алопецию, гнойный гидраденит, целиакию, острую и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сосудистое воспаление, инфаркт миокарда и интерферопатии 1 типа. В некоторых аспектах у субъекта наблюдается повышенный уровень IFNGS 1 типа.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ. В дополнительных аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой ККВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку. В некоторых аспектах волчанка не представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ). В некоторых аспектах волчанка представляет собой ДКВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой первичную ДКВ. В некоторых аспектах у субъекта с ДКВ нет системной волчанки. В некоторых аспектах ДКВ рефрактерна к другим методам лечения. В аспектах субъект с ДКВ ранее лечился одним или более видами терапии, выбранными из группы, состоящей из: стероида для местного применения, стероидов для внутривенного введения, противомаларийного средства, такролимуса, талидомида, такролимуса для местного применения, азатиоприна, циклоспорина, микофенолата мофетила, метотрексата, и ацитретина.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ). Дискоидная красная волчанка обычно проявляется в виде дискообразных круглых поражений, преимущественно на коже головы, лица и ушей, часто красных, чешуйчатых и толстых. Со временем это может привести к образованию рубцов, необратимому выпадению волос и изменению цвета кожи. Помимо гидроксихлорохина, не существует утвержденных методов лечения ДКВ, и современный метод лечения состоит из неутвержденной системной терапии, такой как талидомид, и местной терапии топическими стероидами или ингибиторами кальциневрина. Более того, ДКВ, не поддающаяся современным стандартам лечения, по оценкам, встречается примерно у 30% пациентов и остается наиболее сложным для лечения проявлением в виде скарификации кожи. Известно, что первичные поражения ДКВ содержат повышенное количество пДК, которые демонстрируют повышенную продукцию IFN I типа. Показатели экспрессии гена интерферона в крови пациентов с ДКВ также значительно повышены по сравнению со здоровыми людьми. Более того, пДК экспрессируют иммуноглобулин-подобный

транскрипт 7 (ILT7), белок клеточной поверхности, уникальный для пДК у человека и приматов, отличных от человека.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой синдром Шегрена. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дерматомиозит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дерматомиозит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой антисинтетазный воспалительный миозит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой полимиозит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой системный склероз. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой гнойный гидраденит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой витилиго.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию. Очаговая алопеция представляет собой аутоиммунное заболевание с острым началом, характеризующееся временным выпадением волос без рубцов на четко очерченных участках. Это вторая по распространенности форма алопеции после андрогенетического типа. Степень выпадения волос определяет три основные формы ОА, а именно: пятнистую ОА, тотальную алопецию (выпадение всех волос на голове) и универсальную алопецию (выпадение всех волос на теле). Пятнистая ОА является наиболее распространенной формой. Клинически участок ОА обычно полностью лысый, гладкий, круглой или овальной формы. По периферии очагов обычно наблюдаются короткие, менее 4 мм, волоски в виде восклицательного знака и черные точки, особенно в острой стадии ОА. Чаще всего поражаются кожа головы, область бороды и брови, однако может поражаться любая область, где растут волосы. В некоторых аспектах алопеция не разрушает волосяные фолликулы.

Волосы в виде восклицательного знака и облысение при очаговой алопеции могут быть вызваны ингибированием цикла волосяного фолликула, что представляет собой один из конечных результатов патофизиологического процесса алопеции, который начинается с потери иммунных привилегий волосяного фолликула и последующей аутоиммунной атаки бульбарной области волосяных фолликулов в анагенной фазе CD8⁺ Т-клетками и цитокинами Th1. Исследования полногеномных ассоциаций выявили гены области человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и другие гены иммунной функции, которые связаны с очаговой алопецией. В некоторых аспектах CD8⁺NKG2D⁺Т-клетки являются эффекторами патогенеза ОА. Эффекторные CD8 Т-клетки могут активироваться за счет экспрессии МНС I и NKG2DL на эпителиальных клетках и оказывать цитотоксическое действие через IFN γ . Кроме того, CD4 Т-клетки и NK-клетки также могут присутствовать вокруг эпителиальных клеток больных людей и секретировать многочисленные провоспалительные цитокины, включая IFN γ . В некоторых аспектах рекрутирование и активация пери- и внутриочаговых NK- и Т-клеток может быть вызвано пДК и/или IFN типа I.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой

дерматомиозит. В некоторых аспектах у субъекта с дерматомиозитом наблюдается кожная сыпь, мышечная слабость, дисфагия, усталость, шелушение кожи, отложения кальция, воспаление и их комбинации.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой антисинтетазный воспалительный миозит. В некоторых аспектах симптомы включают воспаление мышц (миозит), воспаление нескольких суставов (полиартрит), интерстициальное заболевание легких, утолщение и растрескивание кожи рук, а также состояние, называемое феноменом Рейно, при котором немеют пальцы рук или ног или ощущаются покалывания в ответ на холод. У пострадавших также наблюдаются неспецифические симптомы, такие как усталость, необъяснимая лихорадка и непреднамеренная потеря веса.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчаночный нефрит (ВН). ВН является наиболее частым органом проявлением СКВ. ВН поражает примерно 31-60% пациентов с волчанкой и более распространен среди определенных этнических групп, таких как афроамериканцы, азиаты и выходцы из Латинской Америки. ВН возникает, когда аутоантитела к волчанке поражают структуры почек, которые отфильтровывают отходы. Это вызывает воспаление почек и может привести к появлению крови в моче, белку в моче, повышению кровяного давления, нарушению функции почек или даже почечной недостаточности.

В некоторых аспектах у субъекта с аутоиммунным заболеванием, описанным в данном документе, наблюдаются повышенные уровни интерферона по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом без аутоиммунного заболевания или тем же субъектом до постановки диагноза аутоиммунного заболевания. Например, при СКВ от умеренной до тяжелой степени около 80% субъектов являются IFN^{hi} , даже более высокий процент субъектов, положительных по дерматомиозиту от умеренной до тяжелой степени, положительных по антисинтетазному миозиту и положительных по волчаночному нефриту субъектов, являются IFN^{hi} . Однако, возможно, только около половины пациентов с синдромом Шегрена являются интерферонами IFN^{hi} , а для РА этот показатель может составлять только около 15%. Таким образом, существуют подгруппы пациентов с различными заболеваниями, которые относятся к IFN^{hi} . В некоторых аспектах большинство субъектов с аутоиммунным заболеванием содержат IFN^{hi} .

Способы

Предложены способы, которые включают ИЛ7-связывающий белок. В некоторых аспектах способы включают применение ИЛ7-связывающего белка в способе лечения. В некоторых аспектах способ лечения включает введение ИЛ7-связывающего белка субъекту с аутоиммунным заболеванием. В некоторых аспектах способ включает лечение субъекта с аутоиммунным заболеванием, которое представляет собой IFN^{hi} , как определено анализом *in vitro*, при этом лечение включает введение ИЛ7-связывающего белка по данному изобретению.

Не ограничиваясь теорией, ИЛ7-связывающие белки, используемые в способах,

описанных в данном документе, индуцируют активность антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) против плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК), тем самым истощая пДК. В некоторых аспектах ADCC, опосредованный ИЛТ7-связывающим белком, вызывает снижение количества циркулирующих пДК. В некоторых аспектах ADCC, опосредованный ИЛТ7-связывающим белком, вызывает снижение локальных или тканевых пДК. В некоторых аспектах ткань, в которой снижены пДК, включает, помимо прочего, клетки кожи, биоптаты кожи, клетки почек, клетки легких, клетки печени, клетки сердца, клетки головного мозга, нервную ткань, клетки щитовидной железы, клетки глаза, клетки скелетных мышц, хрящевую, костную ткань, и клетки дыхательных путей. В некоторых аспектах ткань представляет собой биоптат кожи. В более конкретных аспектах введение ИЛТ7-связывающих белков будет вызывать снижение количества пДК кожи. В некоторых аспектах ткань, в которой происходит уменьшение количества пДК, включает, помимо прочего, кожу головы, брови, ногти и ресницы. В некоторых аспектах ткань представляет собой биоптат кожи головы. В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающих белков будет вызывать снижение количества пДК в ткани, содержащей волосяной фолликул.

В норме пДК не присутствуют в тканях кожи, а незрелые пДК обычно обнаруживаются только в крови, лимфоидной ткани тимуса, миндалинах и легочной ткани. Таким образом, присутствие пДК в биоптатах кожи указывает на аномальное состояние, при котором пДК рекрутируются в кожу. Соответственно, способы по настоящему изобретению включают введение ИЛТ7-связывающего белка субъекту, нуждающемуся в лечении патологического состояния, характеризующегося наличием пДК в коже субъекта. Способы по настоящему изобретению включают снижение уровней пДК в коже субъекта путем введения ИЛТ7-связывающего белка субъекту, нуждающемуся в лечении.

В некоторых аспектах наличие пДК в биоптатах кожи (например, кожи головы) указывает на аномальное состояние, при котором пДК рекрутируются в кожу. Соответственно, способы по настоящему изобретению включают введение ИЛТ7-связывающего белка субъекту, нуждающемуся в лечении патологического состояния, характеризующегося наличием пДК в коже субъекта. В некоторых аспектах пДК расположены в волосяном фолликуле субъекта. В некоторых аспектах пДК расположены в нижней части волосяного фолликула. Способы по настоящему изобретению включают снижение уровней пДК в коже субъекта путем введения ИЛТ7-связывающего белка субъекту, нуждающемуся в лечении.

В некоторых аспектах субъекты имеют повышенный или высокий уровень пДК в ткани кожи до лечения. В некоторых аспектах субъекты с высоким уровнем пДК в ткани кожи до лечения более чувствительны к лечению. В некоторых аспектах субъекты с высоким уровнем пДК в ткани кожи имеют уровень пДК по меньшей мере около 50 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 60 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 70 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 80 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 90 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 100 пДК/мм² ткани кожи, по

меньшей мере около 110 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 120 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 125 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 150 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 175 пДК/мм² ткани кожи, по меньшей мере около 200 пДК/мм² ткани кожи, или выше. В некоторых аспектах низкий уровень пДК в ткани кожи считается ≤ 10 пДК/мм² ткани кожи. В некоторых аспектах высокий уровень пДК в ткани кожи считается по меньшей мере около 100 пДК/мм² ткани кожи.

В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение ИЛ7-связывающих белков, используемых в способах, описанных в данном документе, для подавления высвобождения IFN типа I из пДК, независимо от местоположения пДК. В других аспектах способы по настоящему изобретению включают введение ИЛ7-связывающего белка для подавления высвобождения IFN типа I из пДК в крови или системы кровообращения. В других аспектах способы по настоящему изобретению включают введение ИЛ7-связывающего белка для подавления высвобождения IFN типа I из локальных пДК. В других аспектах способы по настоящему изобретению включают введение ИЛ7-связывающего белка для подавления высвобождения IFN типа I из пДК в коже субъекта. В некоторых аспектах IFN типа I, высвобождение которого подавляется, представляет собой IFN α . В некоторых аспектах опосредованное ИЛ7-связывающим белком подавление высвобождения IFN типа I из пДК вызывает снижение IFNGS типа I.

В аспектах, когда аутоиммунное заболевание представляет собой алопецию, лечение включает применение или введение ИЛ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение ИЛ7-связывающего белка, используемый в способах, описанных в данном документе, в выделенную ткань (например, кожу головы, брови, ногти и/или ресницы), если у субъекта имеется заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, очаговая алопеция). Можно заподозрить, что субъект нуждается в лечении, описанном в данном документе, когда у субъекта проявляются симптомы патологического состояния или заболевания, проявляющиеся в избыточном количестве или активности пДК, даже если формальный диагноз не был установлен. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении, имеет высокий исходный уровень IFNG I типа в крови по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, который не нуждается в лечении или здоров по другим причинам. В некоторых аспектах лечение также подразумевает применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ИЛ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ИЛ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, в выделенную ткань или линию клеток от субъекта, у которого имеется заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, очаговой алопеции). В некоторых аспектах лечение включает применение или введение ИЛ7-связывающего

белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение ИЛТ7-связывающего белка, используемый в способах, описанных в данном документе, в выделенную ткань (например, кожу головы, брови, ногти и/или ресницы), если у субъекта имеется заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, очаговая алопеция). Можно заподозрить, что субъект нуждается в лечении, описанном в данном документе, когда у субъекта проявляются симптомы патологического состояния или заболевания, проявляющиеся в избыточном количестве или активности пДК, даже если формальный диагноз не был установлен. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в этом, имеет высокий исходный уровень интерферона I типа в крови (например, $IFN\alpha$) по сравнению с сопоставимым в других отношениях здоровым субъектом. В некоторых аспектах лечение также подразумевает применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ИЛТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, или субъекту, который предположительно нуждается в таком лечении, или применение или введение фармацевтической композиции, содержащей ИЛТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, в выделенную ткань или линию клеток от субъекта, у которого имеется заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию (например, очаговой алопеции). В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, включают оценку эффекта даксидилимаба по сравнению с плацебо на уменьшение выпадения волос у субъекта с очаговой алопецией. Оценка можно осуществлять в любое время. В некоторых аспектах оценку проводят перед введением, одновременно с введением или после введения. В некоторых аспектах оценку проводят на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50 или 60 неделе после введения ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах оценка проводится на 12-36 неделе и/или 40-48 неделе. В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно снижает выпадение волос у получившего лечение субъекта по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не вводили его. Введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно снижает выпадение волос у получившего лечение субъекта через около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 1 год, 1,5 года, 2 года, 3 года, 4 года или до около 5 лет. В некоторых аспектах у субъекта, получающего лечение, снижается выпадение волос в течение около 9 месяцев лечения ИЛТ7-связывающим белком по настоящему изобретению.

Данное изобретение относится к способам лечения субъекта с повышенным уровнем IFNGS I типа, включающие введение белков, связывающих ИЛТ7, описанных в данном документе. У субъектов может наблюдаться повышенный уровень IFNGS I типа, когда они страдают аутоиммунным заболеванием. Соответственно, в настоящем изобретении предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, когда у субъекта наблюдается повышенный уровень IFNGS I типа. В других аспектах аутоиммунное заболевание протекает бессимптомно. В некоторых аспектах способы обеспечивают выбор субъекта для

лечения ILT7-связывающим белком, причем способ включает: (i) определение исходного уровня IFNGS I типа в крови у субъекта и (ii) выбор субъектов с высокими исходными уровнями IFNGS I типа в крови для лечения ILT7-связывающим белком.

В некоторых аспектах IFNGS типа I представляет собой сигнатуру из 21 гена. В некоторых аспектах IFNGS типа I у субъекта повышен по меньшей мере в 1,5 раза по сравнению с нормальным показателем до лечения. В некоторых аспектах IFNGS типа I у субъекта повышен по меньшей мере в 2 раза по сравнению с нормальным показателем до лечения. В некоторых аспектах субъекты с повышенным уровнем IFNGS I типа до лечения более чувствительны к лечению. В аспектах уровень IFNGS типа I выше в по меньшей мере около 4 раз, по меньшей мере около 5 раз, по меньшей мере около 6 раз, по меньшей мере около 7 раз, по меньшей мере около 8 раз, по меньшей мере около 9-кратный, по меньшей мере около 10 раз, по меньшей мере около 11 раз, по меньшей мере около 12 раз или более относительно нормального показателя до лечения ILT7-связывающим белком, используемым в способах, описанных в данном документе. В конкретных аспектах IFNGS I типа ткани определяют на основании биоптата кожи. В других аспектах IFNGS I типа в ткани определяют с использованием иммуногистохимического теста (ИХС) IFN-индуцируемого белка А устойчивости к миксовирусам (MxA). В дополнительных аспектах экспрессию генов, индуцируемую IFN, в эпидермисе определяют с помощью снятия кожного лоскута, выделения РНК и профилирования экспрессии генов (<https://dermtech.com/wp-content/uploads/Lupus-Reference.pdf>).

В некоторых аспектах изобретение относится к способу снижения сигнатуры генов интерферона I типа (IFNGS) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем связывающий белок ILT7 вводят субъекту, когда уровень IFNGS типа I повышен у субъекта по сравнению с IFNGS типа I у нормального субъекта. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг.

В некоторых аспектах IFNGS типа I включает уровни экспрессии всех генов, индуцируемых IFN типа I, в биологическом образце. В других аспектах IFNGS типа I включает уровни экспрессии подмножества генов, индуцируемых IFN типа I, в биологическом образце.

В некоторых аспектах IFNGS типа I определяют путем анализа уровней экспрессии по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90, по меньшей мере 100, по меньшей мере 200, по меньшей мере 300, по меньшей мере 400 или по меньшей мере 500 генов, индуцируемых IFN типа I, в биологическом образце. В некоторых аспектах IFNGS типа I включает общие уровни экспрессии двух или более генов, индуцируемых IFN типа I. В некоторых аспектах

два или более генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), включают, помимо прочего, два или более генов, выбранных из SPATS2L, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, или USP18. В некоторых аспектах IFNGS I типа определяют путем анализа общих уровней экспрессии SPATS2L, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18. Эти символы генов хорошо известны в данной области техники и относятся к человеческим и нечеловеческим ортологам перечисленных генов.

Таблица 2: Символы генов и соответствующие им названия.

Символ гена	Соответствующее название
SPATS2L	Ген подобного ассоциированному со сперматогенезом богатому на серин белку-2 белка
EPSTI	Ген белка-1 взаимодействия между клетками эпителия и стромы
HERC5	содержащая домен HECT и RLD 5 E3-убиквитин-протеинлигаза
IFI27	Интерферон-альфа-индуцируемый белок 27
IFI44	Интерферон-индуцируемый белок 44
IFI44L	Белок, подобный интерферон-индуцируемому белку 44
IFI6	Интерферон-альфа-индуцируемый белок 6
IFIT1	Интерферон-индуцируемый с тетратрикопептидными повторами 1
IFIT3	Интерферон-индуцируемый с тетратрикопептидными повторами 3
ISG15	Интерферон-стимулируемый ген 15
LAMP3	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3
LY6E	Член E семейства 6 лимфоцитарных антигенов
MX1	MX динамин-подобная ГТФаза 1
OAS1	2'-5'-Олигоденилатсинтетаза 1
OAS2	2'-5'-Олигоденилатсинтетаза 2
OAS3	2'-5'-Олигоденилатсинтетаза 3
PLSCR1	Фосфолипидная скрамблаза 1
RSAD2	Радикальный S-аденозилметиониновый домен-содержащий белок 2
RTP4	Рецепторный белок-транспортер 4
SIGLEC1	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1
USP18	Убиквитин-специфическая пептидаза 18

В некоторых аспектах уровни экспрессии генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), определяются путем измерения уровней ДНК (например, уровней комплементарной ДНК или кДНК) генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), в биологическом образце. В некоторых аспектах уровни экспрессии генов, индуцируемых

интерфероном I типа (IFN), определяются путем измерения уровней матричных РНК (мРНК) генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), в биологическом образце. В некоторых аспектах IFNGS I типа включает уровни мРНК всех генов, индуцируемых IFN типа I, в биологическом образце. В других аспектах IFNGS I типа содержит уровни мРНК подмножества генов, индуцируемых IFN типа I, в биологическом образце, взятом у субъекта, страдающего, вероятно страдающего или предположительно страдающего заболеванием, например, аутоиммунным заболеванием. В некоторых аспектах IFNGS типа I определяют путем анализа уровней мРНК двух или более генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), в биологическом образце. В некоторых аспектах IFNGS типа I определяют путем анализа уровней мРНК 21 гена, индуцируемого интерфероном I типа (IFN), в биологическом образце (например, SPATS2L, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18). В некоторых аспектах биологический образец представляет собой исследуемый биологический образец. В других аспектах биологический образец представляет собой обычный биологический образец.

В некоторых аспектах IFNGS типа I измеряется в исследуемых биологических образцах, взятых у субъекта. В других аспектах пДК измеряют в исследуемых биологических образцах, взятых у субъекта. Биологический образец включает, помимо прочего, кровь, мокроту, слюну, клетки кожи, биоптаты кожи, клетки почек, клетки легких, клетки печени, клетки сердца, клетки головного мозга, нервную ткань, клетки щитовидной железы, клетки глаза, скелетные мышцы, хрящевую ткань, костную ткань, клетки дыхательных путей и культивируемые клетки. В некоторых аспектах биологический образец представляет собой кровь. В других аспектах биологический образец представляет собой ткань. В более конкретных аспектах образец представляет собой ткань, содержащую клетки кожи. В других аспектах образец представляет собой биоптат кожи.

В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к снижению уровня IFNGS I типа I у субъекта на величину от около 1% до около 100% по сравнению с IFNGS типа I перед введением ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% снижению IFNGS типа I у субъекта, по сравнению с IFNGS типа I до введения ИЛТ7-связывающего белка, используемого в

способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ILT7-связывающего белка приводит по меньшей мере примерно к 50% снижению IFNGS типа I у субъекта.

В некоторых аспектах введение ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к снижению IFNGS типа I у субъекта на по меньшей мере около 50% по сравнению с IFNGS типа I до введения ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к по меньшей мере около 50% снижению IFNGS типа I у субъекта через около 8 часов, около 12 часов, около 24 часов или около 48 часов после введения ILT7-связывающего белка.

В некоторых аспектах субъект, которому вводили терапевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, демонстрирует снижение IFNGS типа I на по меньшей мере около 50% через около 24 часа после введения ILT7-связывающего белка по сравнению с IFNGS типа I у субъекта до введения ILT7-связывающего белка.

В некоторых аспектах снижение IFNGS типа I сохраняется в течение по меньшей мере около 1 дня, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней, по меньшей мере около 4 дней, по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 6 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 14 дней, по меньшей мере около 21 день, по меньшей мере около 28 дней, по меньшей мере около 30 дней, по меньшей мере около 45 дней, по меньшей мере около 60 дней, по меньшей мере около 90 дней или по меньшей мере около 180 дней или дольше после введения терапевтически эффективного количества ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах снижение IFNGS типа I сохраняется в течение около 30 дней после введения терапевтически эффективного количества ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В дополнительных аспектах снижение IFNGS типа I сохраняется в течение около 60 дней после введения терапевтически эффективного количества ILT7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению можно использовать для мониторинга эффективности лечения патологических состояний или нарушений путем мониторинга уровней IFNGS I типа и/или активированных пДК. Как отмечалось выше, аутоиммунные состояния часто характеризуются повышенным уровнем IFNGS I типа и/или повышенными уровнями пДК, поэтому мониторинг эффективности лечения может включать мониторинг уровней IFNGS I типа и/или пДК.

Таким образом, в некоторых аспектах изобретение относится к способу мониторинга эффективности лечения аутоиммунного нарушения или заболевания, включающий стадии:

(а) измерение сигнатуры генов интерферона I типа (IFNGS) в биологическом образце, взятом у субъекта, для получения исходного значения IFNGS типа I; и (б) измерение IFNGS типа I в биологическом образце, взятом у субъекта после проведения лечения, причем лечение включает введение ИЛТ7-связывающего белка, и при этом снижение IFNGS типа I на стадии (б) по сравнению с исходным значением указывает на то, что лечение эффективно у субъекта.

В некоторых аспектах лечение приводит к снижению IFNGS типа I по сравнению с исходным значением. В некоторых аспектах снижение IFNGS типа I по сравнению с исходным значением находится в диапазоне от около 1% до около 99%. В аспектах снижение IFNGS типа I по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 99%. В некоторых аспектах снижение IFNGS типа I по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 30%. В некоторых аспектах снижение IFNGS типа I по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 50%.

В некоторых аспектах повышение IFNGS типа I в исследуемом биологическом образце по сравнению с нормальным биологическим образцом или у субъекта, нуждающегося в лечении ИЛТ7-связывающим белком, по сравнению с нормальным субъектом представляет собой по меньшей мере кратное изменение от около 1,1 до около 1000. Таким образом, в некоторых аспектах IFNGS типа I повышен в о меньшей мере около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз в исследуемом биологическом образце по сравнению с нормальным биологическим образцом или у субъекта, нуждающегося в лечении ИЛТ7-связывающим белком, по сравнению с нормальным субъектом. В некоторых аспектах IFNGS типа I повышен в по меньшей мере около 4 раза в исследуемом биологическом образце по сравнению с нормальным биологическим образцом или у субъекта, нуждающегося в лечении ИЛТ7-связывающим белком, по сравнению с нормальным субъектом.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобного транскрипта 7 (ИЛТ7). В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество связывающего белка ИЛТ-7 составляет 150 мг. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество связывающего белка ИЛТ-7 составляет 200 мг. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество связывающего белка ИЛТ-7 составляет 300 мг. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые

двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения плазмациитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, и при этом субъекту вводят: первую дозу, вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения плазмациитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобного транскрипта 7 (ИЛТ7). В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 100, 150, 200, 250 или 300 мг. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели, каждые двенадцать недель или их комбинации. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые двенадцать недель или их комбинации. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой ДКВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дерматомиозит.

В некоторых аспектах снижение количества пДК у субъекта составляет от около 1% до около 100% по сравнению с пДК у субъекта до введения ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах снижение количества пДК у субъекта составляет по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 30%, по крайней мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% по сравнению с пДК у субъекта до введения ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах снижение количества пДК у субъекта составляет по меньшей мере около 50% по сравнению с пДК у субъекта до введения ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. Таким образом, в некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-

связывающего белка приводит к по меньшей мере около 10% снижению общего количества пДК у субъекта. В дополнительных аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка приводит к по меньшей мере около 10% снижению количества активированных пДК у субъекта. В некоторых аспектах пДК измеряют в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта. Таким образом, в некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к снижению количества пДК в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта. В некоторых аспектах снижение количества пДК в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта, составляет по меньшей мере около 10% по сравнению с пДК в исследуемом биологическом образце до введения ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах исследуемый биологический образец представляет собой кровь. В некоторых аспектах исследуемый биологический образец представляет собой ткань, включая, помимо прочего, клетки кожи и биоптаты кожи. В некоторых аспектах пДК являются циркулирующими пДК. В других аспектах пДК представляют собой пДК в коже. В дополнительных аспектах снижение пДК является обратимым.

В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, вызывает по меньшей мере около 10% снижение пДК у субъекта через около 5 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 6 часов, около 12 часов, около 24 часов или около 48 часов после введения ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, вызывает по меньшей мере около 10% снижение пДК в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта через около 5 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 6 часов, около 12 часов, около 24 часов или около 48 часов после введения ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, вызывает по меньшей мере около 10% снижение количества пДК у субъекта примерно через 1 неделю, 2 недели, 3 недели и 1, 3, 5, 8, 12 или 1,5 года после введения ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, вызывает по меньшей мере около 10% снижение количества пДК в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта через около 12 часов, около 24 часа или через около 48 часов после введения ИЛТ7-связывающего белка.

В некоторых аспектах снижение пДК сохраняется в течение по меньшей мере около 1 дня, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней, по меньшей мере

около 4 дней, по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 6 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 14 дней, по меньшей мере около 21 день, по меньшей мере около 28 дней, по меньшей мере около 30 дней, по меньшей мере около 45 дней, по меньшей мере около 60 дней, по меньшей мере около 90 дней или по меньшей мере около 180 дней или дольше после введения терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах снижение количества пДК сохраняется в течение по меньшей мере около 30 дней после введения терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В дополнительных аспектах снижение пДК сохраняется в течение около 60 дней после введения терапевтически эффективного количества ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых аспектах предложен способ профилактики или лечения дерматомиозита. В некоторых аспектах способ включает введение эффективного количества композиции, содержащей даксдилимаб, для лечения дерматомиозита. В некоторых аспектах введение эффективно для уменьшения или устранения симптома дерматомиозита, выбранного из группы, состоящей из: кожной сыпи, мышечной слабости, дисфагии, усталости, шелушения кожи, отложений кальция и воспаления. В некоторых аспектах симптом уменьшается на по меньшей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 90%, 120%, 140%, 160%, 180%, или 200% по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не проводили введение.

Оценки

В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, включают оценку эффекта даксдилимаба по сравнению с плацебо на уменьшение симптомов или устранение аутоиммунного заболевания. Оценка аутоиммунного заболевания может произойти в любое время. В некоторых аспектах оценка проводится до введения, одновременно с введением или после введения любой композиции, представленной в данном документе. В некоторых аспектах оценку проводят на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 24, 30, 40, 45, 48, 50, 52, 60, 64, 70, 80, 90, 100, 104 или 110 неделе после введения даксдилимаба. В некоторых аспектах оценку проводят на 48 неделе после введения.

В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, включают оценку устойчивого снижения уровня глюкокортикоидов при пероральном применении после введения даксдилимаба. В некоторых аспектах оценка включает измерение доли субъектов, принимавших перорально глюкокортикоид ≥ 10 мг преднизолона или его эквивалента на исходном уровне (1 день), у которых уровень ОСГ составил $\leq 7,5$ мг/день преднизолона или его эквивалента. Оценка можно осуществлять в любое время. В некоторых аспектах оценку проводят перед введением, одновременно с введением или после введения. В некоторых аспектах оценку проводят с 1 недели по 10 неделю, с 20 недели по 40 неделю, с 30 недели по 50 неделю или с 1 недели по 50 неделю. В некоторых

аспектах оценку проводят с 36 по 48 неделю.

В других аспектах способы по настоящему изобретению можно использовать для снижения значения индекса оценки площади распространения и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI) в тканях субъекта, нуждающегося в этом. Способы включают введение субъекту фармацевтически эффективного количества ИЛ7-связывающего белка. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят в дозе 200 мг. В конкретных аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В одном аспекте ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В контексте данного документа термин «CLASI» относится к индексу оценки площади распространения и степени тяжести кожной красной волчанки. CLASI представляет собой валидированный инструмент для измерения кожных проявлений ККВ. CLASI состоит из двух оценок: первая оценивает воспалительную активность заболевания, вторая - степень повреждения, вызванного заболеванием. Оценка активности включает эритему (0-3), чешуйки/гипертрофию (0-2), поражения слизистых оболочек (0-1), недавнее выпадение волос (0-1) и нерубцовую алопецию (0-3). Оценка повреждения представляет собой диспигментацию (0-1), рубцевание/атрофию/панникулит (0-2) и рубцевание кожи головы (0-6). Субъектов опрашивают, длится ли у них диспигментация 12 месяцев и более, в этом случае балл диспигментации удваивается. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряется в 13 различных анатомических областях, включенных специально потому, что они чаще всего поражаются при ККВ. Измеряется наиболее тяжелое поражение в каждой области.

В контексте данного документа термин «снижение CLASI» относится к уменьшенным уровням оценки активности для CLASI (CLASI-A) у субъекта или в биологическом образце (например, таких объектах, как клетки кожи, образцы биопсии кожи и т. д.), взятом из организма субъекта, или пониженные уровни оценки поражения для CLASI (CLASI-D) у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта, или и то, и другое.

В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают оценку эффекта введения даксдимилаба по сравнению с плацебо для снижения активности кожного заболевания. В некоторых аспектах оценка включает измерение доли субъектов с баллом по шкале CLASI-A ≥ 10 на исходном уровне (1 день), которые достигают $\geq 50\%$ снижения балла по шкале CLASI-A по сравнению с исходным уровнем (1 день). Подсчет баллов включает оценку по меньшей мере одного из: воспалительной активности заболевания и/или повреждения, вызванного заболеванием. Оценку можно осуществлять в любое время. В некоторых аспектах оценку проводят перед введением, одновременно с введением или после введения. В некоторых аспектах оценку проводят на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 неделе после введения даксдимилаба. В некоторых аспектах оценку проводят

на 12 неделе после введения.

Таким образом, в некоторых аспектах способы по настоящему изобретению приводят к снижению балла по шкале CLASI-A у субъекта. В некоторых аспектах снижение балла по шкале CLASI-A у субъекта включает снижение балла по шкале CLASI-A на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 баллов от исходного значения. В некоторых аспектах снижение балла по шкале CLASI-A у субъекта включает снижение балла по шкале CLASI-A на по меньшей мере 4 балла от исходного значения. В некоторых аспектах снижение балла по шкале CLASI-A у субъекта включает снижение балла по шкале CLASI-A на по меньшей мере 7 баллов от исходного значения. В других аспектах снижение балла по шкале CLASI-A субъекта включает снижение балла по шкале CLASI-A на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от исходного значения. В некоторых аспектах снижение балла по шкале CLASI-A у субъекта включает снижение балла по шкале CLASI-A на по меньшей мере 50% от исходного значения. В некоторых аспектах исходное значение представляет собой балл по шкале CLASI-A у субъекта до лечения ILT7-связывающим белком, используемым в способах, описанных в данном документе. В других аспектах способы настоящего изобретения приводят к снижению оценки CLASI-D у субъекта. В дополнительных аспектах способы настоящего изобретения приводят к снижению балла по шкале CLASI-A и снижению балла по шкале CLASI-D у субъекта.

В некоторых аспектах способы включают оценку активности по шкале критериев оценки низкой активности системной красной волчанки (LLDAS). В некоторых аспектах оценка включает определение доли субъектов, достигших LLDAS. LLDAS представляет собой комплексный показатель активности заболевания СКВ, который измеряет 5 критериев: (1) SLEDAI-2K ≤ 4 , без активности в основных системах органов, (2) отсутствие новой активности волчанки, (3) PGA ≤ 1 (шкала от 0 до 3), (4) текущая доза преднизолона или эквивалентная доза $\leq 7,5$ мг ежедневно (5) переносимые поддерживающие дозы иммунодепрессантов и одобренных биологических агентов. Оценка можно осуществлять в любое время. В некоторых аспектах оценку проводят перед введением, одновременно с введением или после введения. В некоторых аспектах оценку проводят на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50 или 60 неделе после введения даксидилимаба. В некоторых аспектах оценку проводят на 48 неделе после введения.

В некоторых аспектах субъекта, нуждающегося в этом, или образец из организма субъекта, нуждающегося в этом, оценивают с помощью теста *in vitro*. Подходящие тесты *in vitro* включают, помимо прочего: Индекс активности СКВ 2000 (SLEDAI-2K), индекс британской группы по изучению волчанки 2004 (BILAG), шкала глобальной врачебной оценки активности заболевания (PGA), шкала классификации критериев для СКВ, антинуклеарных антител (ANA), антител к дцДНК, антител к антигену Смита и любой их комбинации.

В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в этом, включает по меньшей мере одно или все из следующего: Возраст от ≥ 18 лет до ≤ 70 лет на момент подписания формы

информированного согласия (ICF); готовность и способность понять и предоставить письменное информированное согласие перед любыми процедурами, связанными с исследованием, а также соблюдать все требования исследования и пройти все обследования; соответствовать классификационным критериям СКВ согласно Европейской лиги по борьбе с ревматизмом по 2019 году/Американской коллегии ревматологии (Atringer et al, 2019); продолжительность заболевания не менее 6 месяцев с момента установления диагноза на момент подписания ICF; активная СКВ, о чем свидетельствует наличие всех следующих признаков: Общий балл SLEDAI-2K ≥ 6 при скрининге, исключая лихорадку, головную боль при СКВ или органический мозговой синдром, общий балл SLEDAI-2K ≥ 4 , исключая баллы, связанные с результатами анализа мочи или лабораторных исследований, иммунологическими показателями, лихорадкой, головной болью при СКВ или органический мозговой синдром при скрининге и на момент включения в исследование (1 день), по меньшей мере 1 из следующих уровней заболевания по индексу BILAG 2004 при скрининге: Заболевание класса А по шкале BILAG в ≥ 1 системе органов и/или заболевание класса В по шкале BILAG в ≥ 2 системах органов, балл по PGA ≥ 1 по визуальной аналоговой шкале (VAS) от 0 до 3 при скрининге; при скрининге в центральной лаборатории иметь по меньшей мере 1 из следующих показателей: антинуклеарные антитела (АНА) $\geq 1:80$, антитела к дцДНК повышены выше нормального диапазона, установленного центральной лабораторией (т. е. положительные результаты), антитела к антигену Смита выше нормы (т.е. положительные результаты), продолжающееся лечение СКВ, определяемое как (а) или (б): (а) Лечение модифицирующим течение заболевания противоревматическим препаратом (БМАРП) или иммунодепрессантами: Любой из следующих лекарственных препаратов, каждый из которых назначается в обычных противоревматических дозах для лечения СКВ в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга (если не прекращено или не скорректирована доза с учетом документально подтвержденной токсичности, связанной с лекарственным средством, или размера/массы), и в стабильной дозе (включая путь введения) в течение по меньшей мере 8 недель до скрининга и поддерживаемой до момента включения в исследование (1 день): (1) противомаларийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин, хинакрин), (2) азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-МР), (3) лефлуномид, (4) микофенолата мофетил (ММФ) или микофеноловая кислота (МРА), (5) метотрексат (МТХ) (субъекты должны одновременно получать фолиевую кислоту или фолиниевую кислоту при использовании МТХ), (6) воклоспорин (если одобрен для лечения) и/или (7) ГК разрешены, но не обязательны, если субъект получает по меньшей мере еще 1 препарат из списка выше. Если глюкокортикоиды используются в сочетании с разрешенными БМАРП или иммунодепрессантами, они могут применяться в средней суточной дозе перорального преднизолона ≤ 40 мг (или эквивалента преднизолона) в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга. Кроме того, доза ПГК должна оставаться стабильной в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации. Разрешено ежедневное или альтернативное применение перорального

преднизолона (или его эквивалента); и (b) лечение монотерапией пероральными глюкокортикоидами (без одновременного применения БМАРП или иммунодепрессантов): Средняя суточная доза перорального преднизолона ≥ 10 мг, но ≤ 40 мг (или преднизолоновый эквивалент) в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга. Кроме того, доза ПГК должна оставаться стабильной в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации. Разрешено ежедневное или через день применение перорального преднизолона (или его эквивалента). Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат теста мочи на беременность при рандомизации. К женщинам, имеющим детородный потенциал, относятся те, кто не стерилизован хирургически (т.е. хирургическая стерилизация включает двустороннее перевязывание маточных труб, двустороннюю оофорэктомию или гистерэктомию) или те, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев отсутствия менструаций без альтернативной медицинской причины и фолликулостимулирующего гормона [ФСГ] в постменопаузальном диапазоне, установленном центральной лабораторией, за исключением случаев, когда они проходят заместительную гормональную терапию в постменопаузе), женщины с детородным потенциалом, ведущие половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны согласиться на применение высокоэффективного метода контрацепции с момента подписания информированного согласия, и должен согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности до конца последующего наблюдения в исследовании или в течение 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после применения последней дозы исследуемого лекарственного средства в случае досрочного прекращения участия в исследовании. После этого решение о контрацепции должно приниматься субъектом и его лечащим врачом. Длительное воздержание является приемлемой практикой, при этом периодическое воздержание, календарный метод и метод прерывания беременности не являются приемлемыми методами контрацепции. В некоторых аспектах, поскольку микофенолат влияет на метаболизм гормональных контрацептивов и может снижать их эффективность у женщин, получающих MMF или MPA, которые используют гормональные контрацептивы для контроля над рождаемостью, субъект должен использовать дополнительный метод контрацепции (например, барьерный метод) и/или нестерилизованные субъекты мужского пола, ведущие половую жизнь с женщиной-партнером, способной к деторождению, должны согласиться использовать презерватив со спермицидом из рандомизации и в течение 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после получения последней дозы. Поскольку мужской презерватив со спермицидом не является высокоэффективным методом контрацепции, мужчинам настоятельно рекомендуется советовать своим женщинам-партнерам с детородным потенциалом использовать высокоэффективный метод контрацепции в течение этого периода.

В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в этом, может не иметь в анамнезе аллергии, реакций гиперчувствительности или анафилаксии на любой компонент

предложенной композиции, на применявшееся ранее мкАт и/или на терапию человеческим Ig. В некоторых аспектах субъект не является субъектом, включенным в другое клиническое исследование с ИП в течение 4 недель до 1 дня или в течение 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше. В некоторых случаях субъект не кормит грудью, не является беременным и не собирается беременеть в любой момент времени с момента подписания ICF до 6 месяцев после получения последней дозы ИП. В некоторых аспектах у субъекта не зафиксировано злоупотребления наркотиками или алкоголем в анамнезе, что, по мнению исследователя, может повлиять на безопасность субъекта, соблюдение им графика визитов или помешать проведению других оценок исследования. В некоторых аспектах субъект не перенес обширного хирургического вмешательства в течение 8 недель до скрининга или планового хирургического вмешательства в период от скрининга до 393 дня. В некоторых аспектах у субъекта не было самопроизвольного или искусственного аборта, рождения мертвого или живого плода, а также беременности ≤ 4 недель до скрининга. В некоторых аспектах у субъекта нет зарегистрированного в анамнезе первичного иммунодефицита или сопутствующего заболевания, такого как известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), положительный результат на ВИЧ-инфекцию по данным центральной лаборатории, спленэктомия или любое другое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, значительно увеличивает предрасположенность субъекта к инфекции.

В некоторых аспектах у субъекта при скрининге не выявлено ни одного из следующих показателей по данным центральной лаборатории (анализы могут повторяться один раз в течение одного периода скрининга для подтверждения результатов перед рандомизацией): АСТ $\geq 2,5 \times$ ВПН; АЛТ $\geq 2,5 \times$ ВПН; общий билирубин $\geq 1,5 \times$ ВПН (кроме случаев синдрома Жильбера); сывороточный IgG ≤ 600 мг/дл (или ≤ 6 г/л); количество нейтрофилов ≤ 1000 /мкл (или $\leq 1,0 \times 10^9$ /л) или ≤ 500 /мкл ($\leq 0,5 \times 10^9$ /л), при активной СКВ; количество тромбоцитов ≤ 50000 /мкл (или $\leq 50 \times 10^9$ /л) или $\leq 250\ 000$ /мкл ($\leq 25 \times 10^9$ /л), при активной СКВ; гемоглобин ≤ 8 г/дл (или ≤ 80 г/л) или ≤ 7 г/дл (≤ 70 г/л) при активной СКВ; гликозилированный гемоглобин $\geq 8\%$ (или $\geq 0,08$); общее количество лимфоцитов ≤ 200 клеток/мм³; скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73 м²; соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи ≥ 3 мг/мг; подтвержденный положительный результат серологического теста на гепатит В определяется как: Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к коровому антигену вируса гепатита В (HBcAb) и ДНК вируса гепатита В (HBV), содержание которых выше нижнего предела количественного определения (НПКО) в результате автоматического анализа, проведенного центральной лабораторией при скрининге. В некоторых аспектах субъекта, у которого при скрининге выявлен HBcAb, тестируют каждые 3 месяца на ДНК HBV. В некоторых аспектах применение исследуемого лекарственного средства прекращается, если подтверждается, что уровни ДНК HBV у субъекта превышают НПКО по данным центральной лаборатории. В некоторых аспектах у субъекта нет положительного результата теста на антитела к вирусу

гепатита С. В некоторых случаях субъект не имеет активной формы туберкулеза или положительного теста на высвобождение IFN-гамма (IGRA) во время скрининга, за исключением случаев, когда в анамнезе имеется документальное подтверждение соответствующего лечения активного или латентного туберкулеза. В некоторых аспектах субъект с неопределенным результатом теста IGRA может повторить тест, но если повторный тест также является неопределенным, он исключается из применения композиции, представленной в данном документе. В некоторых аспектах субъект не имеет какой-либо тяжелой инфекции семейства вирусов герпеса (включая вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус [ЦМВ]) в любое время до рандомизации, включая, помимо прочего, диссеминированный герпес, герпесный энцефалит, недавний рецидив опоясывающего герпеса (определяется как 2 эпизода за последние 2 года) или офтальмогерпес. В некоторых аспектах у субъекта нет какой-либо инфекции опоясывающего герпеса, инфекции, вызванной ЦМВ или вирусом Эпштейна-Барра, которая не была полностью устранена за 12 недель до рандомизации.

В некоторых аспектах у субъекта не наблюдается ничего из следующего в течение 30 дней до подписания ICF и прохождения рандомизации: Клинически значимая активная инфекция, по мнению исследователя, в том числе продолжающаяся, и хроническая инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов (допускаются хронические инфекции ногтей); любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными противомикробными препаратами; документально подтвержденный положительный результат теста на SARS CoV-2 может быть повторно проведен по меньшей мере через 2 недели после положительного теста, если у субъекта нет симптомов, и по меньшей мере через 3 недели после симптоматического COVID-19; и/или оппортунистическая инфекция, требующая госпитализации или парентерального лечения противомикробными препаратами в течение 2 лет до рандомизации.

В некоторых аспектах у субъекта отсутствует какое-либо острое заболевание или проявление клинически значимой активной инфекции, например, лихорадка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 100,5^{\circ}\text{F}$) в 1 день.

В некоторых аспектах у субъекта отсутствует в анамнезе клинически значимое сердечное заболевание, включая нестабильную стенокардию; инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до рандомизации; хроническую сердечную недостаточность; аритмии, требующие активной терапии, за исключением клинически незначимых экстрасистол или незначительных нарушений проводимости; или наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ, если, по мнению исследователя, это увеличит риск для участников в исследовании. В некоторых аспектах субъект не имел в анамнезе злокачественного новообразования в течение последних 5 лет, за исключением следующего: Карцинома шейки матки *in situ*, пролеченная с очевидным успехом путем радикальной терапии за ≥ 12 месяцев до скрининга, или базально-клеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, пролеченная с очевидным успехом путем радикальной терапии.

В некоторых аспектах субъект не получал живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель до 1 дня. В некоторых аспектах субъекту не вводили инактивированные (убитые) вакцины. В некоторых аспектах субъекту вводили инактивированные (убитые) вакцины.

В некоторых аспектах при принятии решения субъект оценивается на предмет эпидемиологического риска COVID-19 (т. е. недавнего контакта, проживания в условиях повышенного риска) и связанного со здоровьем риска тяжести заболевания COVID-19 на основе текущего понимания факторов риска тяжелого заболевания относительно индивидуального риска участия в исследовании. Любой субъект, у которого есть COVID-19 или другая серьезная инфекция или, по мнению исследователя, может подвергаться высокому риску COVID-19 или его осложнений, не должен быть рандомизирован.

В некоторых аспектах у субъекта нет ни одного из: активного ВН, активного тяжелого или нестабильной нервно-психической СКВ. В некоторых аспектах у субъекта нет диагноза синдрома васкулита, не связанного с СКВ, смешанной болезни соединительной ткани или ревматического (перекрывающегося) синдрома. В некоторых аспектах субъект не использует иммунодепрессанты, биологические препараты и БМАРП в течение периодов отмывки, определенных протоколом.

Оценка активности и повреждений в ДКВ (SADDLE)

В некоторых аспектах способ включает определение показателя SADDLE. SADDLE измеряет тяжесть активности (эритема, шелушение, уплотнение) и повреждений (рубцевание/атрофия и диспигментация), связанных с ДКВ. Суммарные баллы варьируются от 0 до 195. В некоторых аспектах способ включает определение изменения балла по шкале SADDLE по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах определяют среднее изменение балла по шкале SADDLE. В некоторых аспектах балл по шкале SADDLE изменяется на по меньшей мере около 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 80%, 100%, 150%, 200% или 400%. В некоторых аспектах балл по шкале SADDLE изменяется на по меньшей мере около 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 пунктов.

Шкала классификации критериев дискоидной красной волчанки (DLECC)

В некоторых аспектах способ включает определение изменения балла по шкале DLECC по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах балл по шкале DLECC изменяется на по меньшей мере около 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 80%, 100%, 150%, 200% или 400%.

Балльный инструмент оценки тяжести алопеции (SALT)

В некоторых аспектах способ включает определение процентного изменения по сравнению с исходным баллом по шкале SALT у субъекта, получающего лечение. В некоторых аспектах у субъекта имеется ОА от умеренной до тяжелой степени тяжести, что оценивается по шкале SALT ≥ 50 и ≤ 95 при скрининге и исходном уровне (1 день). Балл по шкале SALT можно рассчитать путем измерения процент выпадения волос в каждой из 4 областей кожи головы - макушку (40%), правый профиль (18%), левый профиль (18%) и заднюю часть головы (24%), и суммированием итогов для получения комплексной оценки.

Балл по шкале SALT можно определить в любой момент времени после лечения или до лечения для документирования на момент включения в исследование. В некоторых аспектах балл по шкале SALT определяют на 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 неделе. В некоторых аспектах балл по шкале SALT снижается на 12-20 неделе и/или 28-36 неделе у получавших лечение субъектов по сравнению с субъектами, не получавшими лечения.

В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно вызывает процентное изменение по сравнению с исходным баллом по шкале SALT на 20-30, 22-26, 23-25, 24-28 или 23-26 неделе. В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно вызывает процентное изменение балла по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно для стабилизации или снижения процентного изменения по сравнению с исходным баллом по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем или с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не вводили ИЛТ7-связывающий белок. В некоторых аспектах введение ИЛТ7-связывающего белка эффективно для стабилизации или снижения процентного изменения по сравнению с исходным баллом по шкале SALT на по меньшей мере около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 90%, 100%, 120%, 140%, 160%, 180% или около 200% по сравнению с исходным уровнем или с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не вводили ИЛТ7-связывающий белок. В некоторых аспектах субъекты, получавшие лечение, достигают снижения балла по шкале SALT на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых аспектах способ включает определение доли субъектов с абсолютным баллом по шкале SALT $\leq 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50$, или 55 на 30-40, 35-45, 40-48, 40-45 или 40-50 неделях. В некоторых аспектах способ включает определение доли субъектов с абсолютным баллом по шкале SALT $\leq 10, 20, 30, 50$ на 40-48 неделе.

Исход, сообщаемый клиницистом, (ClinRO) при выпадении волос на бровях

Исход, сообщаемый клиницистом, (ClinRO) использовали для оценки поражения бровей и ресниц. Measure for Eyebrow Hair Loss™ ClinRO и Measure for Eyelash Hair Loss™ ClinRO состоят из отдельных пунктов, 4-балльной лайкертовской шкалы ответа для оценки возрастающей тяжести для каждого показателя ClinRO.

В некоторых аспектах определяется доля субъектов, достигших 0 или 1 балла по шкале Measure for Eyebrow Hair Loss ClinRO (полный охват или минимальные проплешины) с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем при каждом визите (среди пациентов с исходным баллом ≥ 2 [от значительных проплешин до отсутствия заметных волос]). В некоторых аспектах определяется доля субъектов, достигших 0 или 1 балла по шкале ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss (полный охват или минимальные проплешины) с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем при каждом визите (среди пациентов с исходным баллом ≥ 2 [от значительных проплешин до отсутствия заметных волос]). В некоторых аспектах лечение ИЛТ7-связывающим белком эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения ресниц и/или бровей.

В некоторых аспектах субъекты, получавшие лечение, сохраняют свой ClinRO или достигают сниженного ClinRO в течение по меньшей мере около 1 месяца, 3 месяцев, 5 месяцев, 8 месяцев, 1 года, 1,5 лет или в течение около 2 лет после лечения ILT7-связывающим белком по данному изобретению.

Шкала густоты и степени алопеции (ALODEX)

В некоторых аспектах способ включает определение балла по шкале ALODEX. Шкала ALODEX объединяет как степень, так и густоту волос в общий процент выпадения волос на коже головы. Шкала плотности от 0 до 10 соответствует проценту терминального выпадения волос, где 100% выпадение волос равно 10, 90% равно 9, 80% равно 8, 70% равно 7, 60% равно 6, 50% равно 5, 40% равно 4, 30% равно 3, 20% равно 2, 10% равно 1 и отсутствие выпадения волос равно 0. Значения плотности на каждой из 1% участков кожи головы в данном квадранте суммируются и делятся на максимальную степень выпадения волос (10), чтобы получить процент выпадения волос для этого квадранта. Затем баллы в каждом квадранте суммируются для получения балла по шкале ALODEX. В некоторых аспектах лечение ILT7-связывающим белком по настоящему изобретению эффективно для поддержания или снижения балла по шкале ALODEX у субъекта, получающего лечение. В некоторых аспектах лечение ILT7-связывающим белком по настоящему изобретению эффективно снижает балл по шкале ALODEX у получавшего лечение субъекта на по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пунктов по сравнению с не получавшим лечение субъектом. В некоторых аспектах лечение ILT7-связывающим белком по настоящему изобретению эффективно снижает балл по шкале ALODEX у получавшего лечение субъекта на по меньшей мере около 1-3, 2-4, 1-5, 3-4, 2-5, или 4-5 пунктов по сравнению с не получавшим лечение субъектом.

Медицинская фотография

В некоторых аспектах в способе, описанном в данном документе, используется медицинская фотография. Медицинские фотографии могут быть сделаны для любой ткани объекта. В некоторых аспектах получают фотографию всей кожи головы. В некоторых аспектах делают фотографии бровей и/или ресниц у субъектов, у которых наблюдается выпадение волос в этих областях. Фотографии можно сделать в любой момент. В некоторых аспектах фотографии делаются до, во время и после лечения. В аспектах делаются фотографии областей, выбранных из группы, состоящей из: кожи головы, бровей и ресниц. В некоторых аспектах делаются фотографии областей, включая, помимо прочего, поражения (например, поражения ДКВ). Для фотосъемки можно использовать любую подходящую камеру.

В некоторых аспектах способ включает определение плотности повторного роста волос с течением времени посредством медицинской фотографии. В некоторых аспектах цифровая фотография используется для оценки возобновления роста волос в пределах поражения с течением времени. В некоторых аспектах медицинская фотография используется для определения изменения характеристик дискоидного поражения, включая, помимо прочего, размер и диспигментацию с течением времени.

Фармакокинетика

В некоторых аспектах образец субъекта получают для фармакокинетического анализа. Фармакокинетика включает в себя всасывание, распределение и два пути выведения лекарственного средства: метаболизм и экскреция. Можно использовать любой образец объекта. В некоторых аспектах образец включает образец крови или сыворотки. Образцы могут быть собраны для анализа концентраций ИЛ7-связывающего белка. Образцы могут быть собраны в любое время. Образцы можно собирать до, во время и/или после введения ИЛ7-связывающего белка.

Фармакодинамика

В некоторых аспектах образец субъекта получают для фармакодинамического анализа. Образцы крови или сыворотки можно собирать для ФД анализа ИЛ7-связывающего белка во время визитов и в моменты времени, указанные в данном документе. ФД анализ ИЛ7-связывающего белка может включать, помимо прочего, оценку транскриптомики цельной крови (например, сигнатуры генов IFN), проточную цитометрию пДК, РВМС (например, уровни других циркулирующих клеток), оценку биомаркеров сыворотки и плазмы и/или МхА крови.

Иммуногенность

В аспектах получают образец субъекта. Подходящие образцы включают, помимо прочего, образцы крови, сыворотки, РВМС или клеток. В некоторых аспектах образец отбирают для анализа сывороточных антител к лекарственному средству, ИЛ7-связывающему белку (ADA). В некоторых аспектах, если ADA в сыворотке не обнаруживаются, лечение продолжают. В некоторых аспектах, если обнаруживаются ADA к ИЛ7-связывающему белку, лечение продолжают. Подходящие анализы для обнаружения ADA выбраны из группы, состоящей из: Твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), радиоиммунопреципитационного анализа (RIP), электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA), иммуноанализа на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPRIA) и их комбинации.

Основные показатели жизнедеятельности

В некоторых аспектах способ, предложенный в данном документе, включает определение основных показателей жизнедеятельности субъекта. Основные показатели жизнеспособности выбраны из группы, состоящей из: систолического артериального давления, диастолического артериального давления (мм рт.ст.), пульса (уд/мин), температуры тела (°C), частоты дыхания (вдохов в минуту), массы (кг) и роста (см). В некоторых аспектах массу и рост могут получать для расчета ИМТ субъекта. Основные показатели жизнедеятельности можно определить в любое время, например, до, во время и после лечения.

Физикальное обследование

В некоторых аспектах способ включает проведение физикального обследования субъекта. Физикальное обследование включает оценку по меньшей мере одного из следующих параметров: общий вид, дерматологическое обследование, обследование

головы, глаз, ушей, носа, горла, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, брюшной полости, неврологическое обследование, обследование опорно-двигательного аппарата и/или лимфатической системы.

Физикальное обследование может проводиться в любое время, например, до, во время и после лечения.

Клинические лабораторные тесты

В некоторых аспектах способ включает проведение лабораторного теста. Тест может быть выбран из группы, состоящей из: анализа мочи, гематологического анализа, биохимического анализа (с печеночными пробами или без них) и сывороточного теста на беременность (скрининг) для женщин, способных к деторождению. В некоторых аспектах лабораторный тест оценивает уровни количества клеток, цитокинов, хемокинов, экспрессии генов и их комбинаций. В некоторых аспектах лабораторный тест оценивает уровни одного или более из IFN- α , IL-17 и IFN γ . В некоторых аспектах клинический лабораторный тест включает определение уровня pСКФ. В некоторых аспектах клинический лабораторный тест включает определение уровня UPCR. В некоторых аспектах метод включает определение доли субъектов, достигших CRR, что определяется одним или более показателями: pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м², pСКФ не хуже 15% ниже исходного уровня, соотношение белок: креатинин за 24 часа в моче $\leq 0,5$ мг/мг, или их комбинации. В некоторых аспектах способ включает определение доли субъектов, достигших ORR, что определяется одним или более из: pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², pСКФ не хуже, чем на 15% ниже исходного уровня, или улучшение 24-часового показателя UPCR. Улучшение UPCR можно определить по исходному уровню UPCR $\leq 3,0$ мг/мг: $< 1,0$ мг/мг или для субъектов с исходным уровнем UPCR $> 3,0$ мг/мг: Улучшение $> 50\%$ по сравнению с исходным уровнем и $\leq 3,0$ мг/мг.

В некоторых аспектах способ включает определение уровня IFN у субъекта с аутоиммунным заболеванием и лечение субъекта ILT7-связывающим белком по настоящему изобретению, если субъект является IFN^{hi}, как определено с помощью анализа *in vitro*, и по сравнению с другим сопоставимым здоровым субъектом. В некоторых аспектах IFN^{hi} включает уровень IFN, который на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% выше среднего уровня группы здоровых субъектов или исходного уровня здорового субъекта.

Качество жизни

В некоторых аспектах способ включает определение качества жизни. В некоторых аспектах введение композиции, представленной в данном документе, эффективно улучшает качество жизни получившего лечение субъекта. Качество жизни можно оценить с помощью одного или более из следующего: Общая оценка пациентом (PGA), шкала оценки общего впечатления пациента об изменении состояния (PGIC), опросник дерматологического индекса качества жизни (DLQI), опросник по качеству жизни при кожной красной волчанке (CLE-QoL) или опросник EQ-5D-5L. В некоторых аспектах оценка улучшается (увеличивается или уменьшается) на по меньшей мере около 1, 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 80

или 100 баллов. В некоторых аспектах оценка снижается после лечения композицией, представленной в данном документе. В некоторых аспектах оценка снижается на по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30% или 40% после лечения.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ИЛТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению ИЛТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, при производстве лекарственного препарата для лечения субъекта.

В некоторых аспектах композиция может содержать от около 100 мг/мл до около 170 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах композиция может содержать от около 110 мг/мл до около 150 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах композиция может содержать от около 120 мг/мл до около 150 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах композиция может содержать от около 140 мг/мл до около 160 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка. В некоторых аспектах композиция может содержать от около 145 мг/мл до около 155 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка.

В некоторых аспектах композиция может содержать около, по меньшей мере около или максимум около: 100 мг/мл, 102 мг/мл, 104 мг/мл, 106 мг/мл, 108 мг/мл, 110 мг/мл, 112 мг/мл, 114 мг/мл, 116 мг/мл, 118 мг/мл, 120 мг/мл, 122 мг/мл, 124 мг/мл, 126 мг/мл, 128 мг/мл, 130 мг/мл, 132 мг/мл, 134 мг/мл, 136 мг/мл, 138 мг/мл, 140 мг/мл, 142 мг/мл, 144 мг/мл, 146 мг/мл, 148 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл, или до около 170 мг/мл ИЛТ7-связывающего белка.

В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 1000 мг. В других аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 50 мг до около 300 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, составляет около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг в однократной дозе. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, составляет около 200 мг в однократной дозе. Терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в однократной дозе или в нескольких дозах. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 1000 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 50 мг до около

300 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, составляет около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг в однократной дозе. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, составляет около 300 мг в однократной дозе. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят в дозе около 20-50 мг, 30-50 мг, 40-60 мг, 50-100 мг, 50-200 мг, 100-150 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 100-250 мг, 50-300 мг, 200-250 мг, 200-300 мг, 150-300 мг, 150-350 мг или 175-375 мг. Терапевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка, используемое в способах, описанных в данном документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в однократной дозе или в нескольких дозах.

В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка включает введение по меньшей мере около 300 мг. В некоторых аспектах для достижения терапевтически эффективной дозы необходимы по меньшей мере два введения ИЛ7-связывающего белка. В некоторых аспектах введение включает две подкожные инъекции ИЛ7-связывающего белка. Подкожные инъекции можно проводить в виде двух инъекций ИЛ7-связывающего белка по 1,5 мл. В некоторых аспектах схема лечения включает введение ИЛ7-связывающего белка примерно один раз каждые 4 недели.

Способы включают введение субъекту фармацевтически эффективного количества ИЛ7-связывающего белка. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят в дозе 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг и/или 300 мг. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 300 мг ИЛ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг. В некоторых аспектах аутоиммунное расстройство представляет собой волчанку. В некоторых аспектах аутоиммунное расстройство представляет собой СКВ. В конкретных аспектах ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые двенадцать недель, один раз примерно каждый месяц, один раз примерно каждые два месяца, один раз примерно каждые

три месяца, один раз примерно каждые четыре месяца или один раз примерно каждые шесть недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через две, три или четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В одном аспекте изобретение относится к способу лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом субъекту вводят: первую дозу, вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и последующие дозы каждые двенадцать недель после третьей дозы. В одном аспекте изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой ДКВ. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой дерматомиозит. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание, которое лечат с помощью ИЛТ7-связывающего белка, представляет собой ДКВ. В аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 325 мг или 350 мг. В вариантах осуществления ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждую неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 20 недель или примерно раз в месяц, примерно каждые два месяца, примерно каждые три месяца, примерно каждые четыре месяца, примерно каждые шесть месяцев. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок

вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 150 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В вариантах осуществления одну или более нагрузочных доз первоначально вводят перед введением одной или более поддерживающих доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание, которое лечат с помощью ИЛТ7-связывающего белка, представляет собой СКВ. В аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 325 мг или 350 мг. В вариантах осуществления ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждую неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 20 недель или примерно раз в месяц, примерно каждые два месяца, примерно каждые три месяца, примерно каждые четыре месяца, примерно каждые шесть месяцев. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 150 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В вариантах осуществления одну или более нагрузочных доз первоначально вводят перед введением одной или более поддерживающих доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В одном аспекте ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом субъекту вводят: первую дозу, вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и последующие дозы каждые двенадцать недель после третьей дозы. В одном аспекте ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку. В конкретном аспекте аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание, которое лечат с помощью ИЛТ7-связывающего белка, представляет собой дерматомиозит/антисинтетазный воспалительный миозит (ДМ/АСВМ). В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 325 мг или 350 мг. В вариантах

осуществления ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждую неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель. 16 недель, 20 недель или примерно раз в месяц, примерно каждые два месяца, примерно каждые три месяца, примерно каждые четыре месяца, примерно каждые шесть месяцев. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 150 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В вариантах осуществления одну или более нагрузочных доз первоначально вводят перед введением одной или более поддерживающих доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание, которое лечат с помощью ИЛТ7-связывающего белка, представляет собой волчаночный нефрит. В аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 325 мг или 350 мг. В вариантах осуществления ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждую неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель. 16 недель, 20 недель или примерно раз в месяц, примерно каждые два месяца, примерно каждые три месяца, примерно каждые четыре месяца, примерно каждые шесть месяцев. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 150 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В вариантах осуществления одну или более нагрузочных доз первоначально вводят перед введением одной или более поддерживающих доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб. В некоторых аспектах ВН лечат 100 мг даксидилимаба в дозе 100 мг в начале лечения, на 2 и 4 неделе, а затем по 100 мг каждые 4 недели. В некоторых аспектах ВН лечат даксидилимабом в дозе 300 мг на момент включения в исследование, на 2 и 4 неделе, а затем по 300 мг каждые четыре недели. В некоторых аспектах ВН лечат даксидилимабом в дозе 100 мг или 300 мг каждые 12 недель.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения количества плазмцитоподобных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения количества плазмцитоподобных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в

этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и при этом субъекту вводят: первую дозу, вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы и дополнительные дозы каждые четыре недели, всего девять доз. В некоторых аспектах изобретение относится к способу уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 100 мг или 300 мг. В аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые двенадцать недель, один раз примерно каждый месяц, один раз примерно каждые два месяца, один раз примерно каждые три месяца, один раз примерно каждые четыре месяца или один раз примерно каждые шесть недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе около 150 мг каждые 4 недели, от около 50 до около 300 мг каждые 4 недели или от около 150 мг до около 300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели, а субъекту вводят дополнительную дозу 300 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели, а субъекту вводят дополнительную дозу 300 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, при этом субъекту вводят: первую дозу, вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и последующие дозы каждые двенадцать недель после третьей дозы. В

некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 300 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе около 150 мг каждые 4 недели, от около 50 мг до около 300 мг каждые 4 недели или от около 150 мг до около 300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб.

В некоторых аспектах введение композиции, представленной в данном документе, приводит к снижению уровня пДК в ткани получившего лечения субъекта по сравнению с исходным значением у субъекта до введения, при этом снижение составляет по меньшей мере около 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 100%, 120%, 130%, 140%, 150%, 200%, 250%, 300%, 400%, или до около 500%.

В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание, лечение которого осуществляется с помощью ИЛТ7-связывающего белка, представляет собой очаговую алопецию. В аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 325 мг или 350 мг. В вариантах осуществления ИЛТ7-связывающий белок вводят примерно каждую неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 20 недель или примерно раз в месяц, примерно каждые два месяца, примерно каждые три месяца, примерно каждые четыре месяца, примерно каждые шесть месяцев. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 120-200 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели и 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят в дозе примерно 150 мг каждые 4 недели, 50-300 мг каждые 4 недели и/или 150-300 мг каждые 12 недель/ежеквартально. В вариантах осуществления одну или более нагрузочных доз первоначально вводят перед введением одной или более поддерживающих доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксидилимаб.

В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах ИЛТ7-связывающий белок вводят один

раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 300 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы. В некоторых аспектах фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, при этом субъекту вводят: первую дозу, дополнительные дозы примерно каждые четыре недели, всего девять доз. В некоторых аспектах ИЛТ-7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

В некоторых аспектах любую из предложенных композиций применяют с одним или более стандартными видами терапии (SOC) или сопутствующими видами терапии. В некоторых аспектах стандартная терапия включает кортикостероид. Иллюстративные кортикостероиды включают дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон и преднизолон. В некоторых аспектах кортикостероид представляет собой преднизолон. В некоторых аспектах способ включает постепенное снижение дозы в стандартной терапии. Подходящие схемы постепенного снижения дозы представлены в данном документе. В некоторых аспектах схема постепенного снижения дозы включает снижение дозы кортикостероида до дозы, составляющей $\leq 7,5$ мг/день в преднизолоновом эквиваленте, к 12 неделе, и дозы, составляющей $\leq 2,5$ мг/день в преднизолоновом эквиваленте, к 24 неделе. В некоторых аспектах стандартная терапия включает иммунодепрессант. В некоторых аспектах иммунодепрессант включает микофеноловую кислоту. В некоторых аспектах способ эффективен в снижении или устранении аутоиммунного заболевания у субъекта, которому вводили ИЛТ7-связывающий белок по настоящему изобретению в сочетании со стандартной терапией, по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому вводили только стандартную терапию.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит ИЛТ7-связывающий белок, описанный в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. В этом отношении «фармацевтически приемлемые носители, разбавители или эксципиент» включают, помимо прочего, любой адъювант, носитель, эксципиент, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/пигмент, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который может быть одобрен или не одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США как приемлемый для использования для людей или одомашненных животных. Например, подходящие носители известны специалистам в данной области техники и включают стабилизаторы, разбавители и буферы. Подходящие стабилизаторы включают углеводы, такие как сорбит, лактоза, маннит, крахмал, сахароза, декстран и глюкоза, и белки, такие как альбумин или казеин. Подходящие разбавители включают физиологический раствор, сбалансированные соли Хэнкса и раствор Рингера. Подходящие буферы включают фосфат щелочного металла, карбонат щелочного металла или карбонат щелочноземельного металла.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению

могут дополнительно содержать одну или более вспомогательных субстанций, таких как один или более липидов, фосфолипидов, углеводов и липополисахаридов. В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению необязательно содержат одну или более дополнительных активных субстанций.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены с помощью методик, известных специалистам в данной области техники. Общие подходы по составлению и/или изготовлению фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Обычно ИТ7-связывающий белок, используемый в описанных в данном документе способах, или его фрагменты смешивают с носителем с образованием раствора, суспензии или эмульсии. Одна или более добавок, обсуждаемых здесь, могут быть добавлены в носитель или могут быть добавлены впоследствии. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут представлять собой водный раствор, эмульсию или суспензию или могут представлять собой высушенный препарат. В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть высушены или лиофилизированы, например, путем сублимационной сушки или распылительной сушки для хранения или приготовления составов. Впоследствии они могут быть восстановлены в жидкие композиции путем добавления соответствующего жидкого носителя или введены в виде сухого состава с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. В некоторых аспектах ИТ7-связывающие белки, используемые в способах, описанных в данном документе, хранятся в виде лиофилизованного порошка и впоследствии восстанавливаются в жидкие композиции перед введением субъекту, нуждающемуся в этом.

Выбор способа введения фармацевтической композиции будет зависеть от выбранного состава. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят способом, совместимым с дозированной лекарственной формой, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, включая, помимо прочего, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляционные средства, гели, микросферы и аэрозоли.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая ИТ7-связывающий белок, используемая в способах, описанных в данном документе, может находиться в форме твердого вещества или жидкости. В некоторых аспектах носитель(-и) представляют собой частицы, так что композиции находятся, например, в форме таблеток или порошка. В других аспектах носитель(-и) являются жидкими, а композиция представляет собой, например, сироп для перорального применения, жидкость для инъекций или аэрозоль, который полезен, например, при ингаляционном введении. При

пероральном применении фармацевтическая композиция, содержащая ПТ7-связывающий белок, используемый в описанных в данном документе способах, находится в твердой или жидкой форме, причем полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелеобразные формы включены в формы, рассматриваемые в данном документе как твердые или жидкие.

В некоторых аспектах в качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция, содержащая ПТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, облатки или аналогичной формы. В некоторых аспектах такая твердая композиция обычно будет содержать один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. В некоторых аспектах дополнительно могут присутствовать одно или более из следующих веществ: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и тому подобное; смазывающие агенты, такие как стеарат магния или Sterotex; скользящие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

В некоторых аспектах, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению находится в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, помимо материалов, описанных в данном документе, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло. Пероральные составы могут также включать обычно используемые эксципиенты, такие как, например, фармацевтические сорта сахарина, целлюлоза и карбонат магния.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению находится в форме жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. В некоторых аспектах жидкость может быть предназначена для перорального введения или для доставки путем инъекции. В аспектах, когда фармацевтические композиции по настоящему изобретению предназначены для перорального введения, они содержат, помимо ПТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, один или более из подсластителей, консервантов, красящего вещества/красителя и усилителя вкуса. В некоторых аспектах в фармацевтическую композицию, предназначенную для введения путем инъекции, может быть включено одно или более из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, внутривенно. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, посредством подкожной инъекции.

В некоторых аспектах жидкие фармацевтические композиции, содержащие ПТ7-

связывающий белок, используемые в способах, описанных в данном документе, будь то растворы, суспензии или другая подобная форма, могут включать один или более из следующих компонентов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, например, солевой раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут выступать в качестве растворителя или суспендирующие среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатные средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. В некоторых аспектах препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластмассы. В некоторых аспектах инъекционная фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

В других аспектах фармацевтическая композиция, содержащая ПТ7-связывающий белок, используемая в способах, описанных в данном документе, может быть предназначена для местного применения, и в этом случае носитель может подходящим образом включать раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. В некоторых аспектах основа, например, может содержать одно или более из следующего: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, а также эмульгаторы и стабилизаторы. В других аспектах загустители могут присутствовать в фармацевтической композиции для местного применения. В некоторых аспектах, если фармацевтическая композиция ПТ7-связывающего белка предназначена для чрескожного введения, используемая в способах, описанных в данном документе, она может быть включена в трансдермальный пластырь или устройство для ионофореза.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая ПТ7-связывающий белок, используемая в способах, описанных в данном документе, предназначена для ректального введения, например, в форме суппозитория. Для суппозитория связывающие и носители могут включать, например, полиалкаленгликоли или триглицериды. В некоторых аспектах композиция для ректального введения содержит масляную основу в качестве подходящего нераздражающего эксципиента. Такие основы включают, помимо прочего, ланолин, масло какао или полиэтиленгликоль.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая ПТ7-связывающий белок, используемая в способах, описанных в данном документе, содержит дозированные единицы, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин «аэрозоль» используется для обозначения множества систем, начиная от систем коллоидной природы и заканчивая системами, состоящими из упаковок под давлением. В некоторых аспектах доставка осуществляется с помощью сжиженного или сжатого газа или с помощью подходящей насосной системы, которая дозирует активные ингредиенты. В некоторых аспектах аэрозоли ПТ7-связывающего белка, используемые в способах, описанных в

данном документе, могут доставляться в однофазной, двухфазной или трехфазной системе для доставки активного ингредиента(-ов). В других аспектах доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, дополнительные контейнеры и т.п., которые вместе могут составлять набор. Специалист в данной области техники может легко определить конкретные аэрозольные составы и способы доставки.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в подходящем нетоксичном фармацевтическом носителе, они могут содержаться в микрокапсулах, микрогранулах и/или могут содержаться в имплантате с замедленным высвобождением.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают материалы, которые образуют оболочку вокруг активных ингредиентов. В некоторых аспектах материалы, образующие оболочку покрывающие субстанции, обычно инертны и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других агентов для кишечнорастворимой оболочки.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению в твердой или жидкой форме включают агент, который связывается с ИТ7-связывающим белком, используемым в способах, описанных в данном документе, и тем самым способствует доставке ИТ7-связывающего белка, используемого в описанных в данном документе способах. В некоторых аспектах подходящие агенты, проявляющие такую активность, включают белок или липосому.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции, которые вводят субъекту, имеют форму одной или более дозированных единиц, где, например, таблетка может представлять собой единичную дозированную единицу, а контейнер с ИТ7-связывающим белком, используемым в способах, описанных в данном документе, в аэрозольной форме может содержать множество дозированных единиц. Специалистам в данной области техники известны или очевидны реальные способы получения таких дозированных форм; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиция, подлежащая введению, в любом случае будет содержать терапевтически эффективное количество ИТ7-связывающего белка, используемого в способах, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, чтобы помочь в лечении заболевания или патологического состояния, представляющего интерес, в соответствии с идеями, представленными в данном документе.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат одну или более дополнительных терапевтически активных субстанций. В других аспектах терапевтически эффективную дозу фармацевтических композиций по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с одним или более дополнительными терапевтически активными субстанциями. В контексте данного документа «комбинация» относится к комбинации, содержащей ИТ7-связывающий белок, используемый в способах, описанных в данном документе, и одну или более дополнительных терапевтически активных субстанций, каждую из которых можно вводить

последовательно (по очереди), параллельно или одновременно.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению желательно вводить через несколько интервалов для поддержания терапевтического уровня. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими методами, которые позволяют уничтожать или подавлять рост бактерий.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные здесь, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники понятно, что такие композиции обычно подходят для введения субъектам всех видов. В некоторых аспектах субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых аспектах млекопитающее включает приматов, таких как люди, обезьяны и человекообразные обезьяны, и животных, отличных от приматов, таких как домашние животные, включая лабораторных животных и домашних животных, а также сельскохозяйственных животных (например, кошек, собак, свиней, крупный рогатый скот, овец, коз, лошадей, кроликов) и домашних животных, таких как дикие животные, птицы и т.п.

Наборы

Предложены также наборы, содержащие ПЛТ7-связывающий белок. В некоторых аспектах набор содержит а) фармацевтическую композицию, содержащую ПЛТ7-связывающий белок для применения при лечении алопеции у субъекта, нуждающегося в этом; и б) инструкции, описывающие, как вводить указанную фармацевтическую композицию субъекту, нуждающемуся в этом.

Наборы могут содержать ПЛТ7-связывающий белок (например, в жидкой или лиофилизированной форме) или фармацевтическую композицию, содержащую ПЛТ7-связывающий белок. Кроме того, такие наборы могут содержать средства для введения ПЛТ7-связывающего белка (например, шприц или предварительно заполненную шприц-ручку) и инструкции по применению. Эти наборы могут содержать дополнительные терапевтические агенты.

В некоторых аспектах контейнер содержится в наборе и может представлять собой флакон. Флакон может содержать лиофилизированную дозированную форму композиции, представленной в данном документе. В вариантах осуществления флакон может содержать жидкую дозированную форму композиции, представленной в данном документе. В вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон и содержит около 1 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл, 3 мл, 3,25 мл, 3,5 мл, 3,75 мл, 4 мл, 4,25 мл, 4,5 мл, 4,75 мл, 5 мл, 5,25 мл, 5,5 мл, 5,75 мл, 6 мл, 6,25 мл, 6,5 мл, 6,75 мл, 7 мл, 7,25 мл, 7,5 мл, 7,75 мл, 8 мл, 8,25 мл, 8,5 мл, 8,75 мл, 9 мл, 9,25 мл, 9,5 мл, 9,75 мл, 10 мл раствора.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Несмотря на прилагаемую формулу изобретения, в данном изобретении представлены следующие пронумерованные варианты осуществления:

Набор вариантов осуществления 1

1. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг.

2. Способ уменьшения количества плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг.

3. Способ снижения сигнатуры генов интерферона I типа (IFNGS) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем связывающий белок ILT7 вводят субъекту, когда уровень IFNGS типа I повышен у субъекта по сравнению с IFNGS типа I у нормального субъекта, при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг.

4. Способ по варианту осуществления 3, отличающийся тем, что IFNGS типа I измеряют в исследуемом биологическом образце, взятом у субъекта, причем исследуемый образец выбран из группы, состоящей из крови, мокроты, слюны, клеток кожи, биоптатов кожи, клеток почек, клеток легких, клеток печени, клеток сердца, клеток головного мозга, нервной ткани, клеток щитовидной железы, клеток глаза, клеток скелетных мышц, хрящевой ткани, костной ткани и культивируемых клеток.

5. Способ по варианту осуществления 4, отличающийся тем, что исследуемый биологический образец представляет собой кровь, клетки кожи или биоптаты кожи.

6. Способ в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что IFNGS типа I повышен по меньшей мере в около 4 раза в тестируемом биологическом образце по сравнению с сопоставимым в других отношениях нормальным биологическим образцом.

7. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что IFNGS типа I включает общие уровни экспрессии двух или более генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN).

8. Способ по варианту осуществления 7, отличающийся тем, что два или более гена, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), выбраны из группы, состоящей из SPATS2L, EPST11, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18.

9. Способ согласно варианту осуществления 7, отличающийся тем, что IFNGS типа I включает общие уровни экспрессии всех из SPATS2L, EPST11, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18.

10. Способ согласно варианту осуществления 7, отличающийся тем, что IFNGS типа I определяют путем анализа уровней мРНК двух или более генов, индуцируемых интерфероном I типа (IFN), в исследуемом биологическом образце.

11. Способ по варианту осуществления 8, отличающийся тем, что IFNGS типа I определяют путем анализа уровней мРНК: SPATS2L, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18 в исследуемом биологическом образце.

12. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение ИЛТ7-связывающего белка уменьшает количество плазмцитоподобных дендритных клеток (пДК) у субъекта.

13. Способ по варианту осуществления 12, отличающийся тем, что пДК представляют собой циркулирующие пДК.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 12 или 13, отличающийся тем, что снижение количества пДК является обратимым.

15. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что снижение уровня IFNGS типа I обеспечивает лечение аутоиммунного заболевания у субъекта.

16. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель.

18. Способ по варианту осуществления 17, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

19. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом субъекту вводят: а) первую дозу, б) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, в) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и д) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

20. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

21. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом

фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре начальная доза недели и субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

22. Способ уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом субъекту вводят: а) первую дозу, б) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, с) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и d) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

23. Способ уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг, причем ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

24. Способ уменьшения количество плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре начальная доза недели и субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 22-24, отличающийся тем, что снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением находится в диапазоне от около 1% до около 99%.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 22-25, отличающийся тем, что снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 50%.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающийся тем, что у субъекта имеется высокий уровень IFNGS I типа в крови до введения ИЛ7-связывающего белка.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что у субъекта имеется высокий уровень пДК в биоптате ткани до введения ИЛ7-связывающего белка.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, отличающийся тем, что у субъекта имеется аутоиммунное заболевание, и при этом аутоиммунное заболевание

представляет собой системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, кожную красную волчанку (ККВ), синдром Шегрена, воспалительный миозит, такой как дерматомиозит, миозит с включениями, ювенильный миозит и полимиозит, системный склероз, диабет, болезнь Хашимото, аутоиммунную надпочечниковую недостаточность, врожденную апластическую анемию, рассеянный склероз, ревмокардит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, хроническое воспаление, хронический ревматизм, витилиго, очаговую алопецию, гнойный гидраденит, целиакию, острую и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сосудистое воспаление, инфаркт миокарда, интерферонопатии I типа и их комбинации.

30. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ.

31. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ККВ.

32. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающийся тем, что у субъекта нет дискоидной красной волчанки (ДКВ).

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающийся тем, что у субъекта имеется ДКВ.

35. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛ7-связывающий белок вводят путем подкожной инъекции.

36. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение ИЛ7-связывающего белка приводит к по меньшей мере около 50% снижению IFNGS типа I у субъекта по сравнению с IFNGS типа I до введения ИЛ7-связывающего белка.

37. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛ7-связывающий белок индуцирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в отношении пДК.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-37, отличающийся тем, что ИЛ7-связывающий белок по меньшей мере подавляет высвобождение интерферона I типа (IFN) из пДК.

39. Способ по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что IFN типа I представляет собой IFN α .

40. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛ7-связывающий белок связывается с ИЛ7.

41. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что у субъекта определяют высокий уровень IFNGS I типа в крови до введения ИЛ7-связывающего белка.

42. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛ7-связывающий белок представляет собой антитело,

содержащее определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно.

43. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1 и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

44. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO:2.

45. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок афукозилирован.

46. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом субъекту вводят: а) первую дозу, б) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, с) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и д) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

47. Способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом субъекту вводят: а) первую дозу, б) вторую дозу примерно через четыре недели после первой дозы, с) третью дозу примерно через двенадцать недель после первой дозы и д) последующие дозы примерно через двенадцать недель после третьей дозы.

48. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка,

связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

49. Способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

50. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка, составляет около 200 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере около 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ИЛТ-7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

51. Способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200 мг, при этом ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ИЛТ-7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые двенадцать недель, а субъекту вводят дополнительную дозу 200 мг ИЛТ7-связывающего белка примерно через четыре недели после начальной дозы.

52. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 150-350 мг, и при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии.

54. Способ по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что один из одного или более дополнительных видов терапии представляет собой стандартную терапию.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54, отличающийся тем, что введение ILT7-связывающего белка снижает частоту обострений заболевания у субъекта.

56. Способ по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что один или более дополнительных видов терапии включают глюкокортикоид.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 53-56, отличающийся тем, что применение одного или более дополнительных видов терапии постепенно снижается.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 53-57, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из: дискоидной красной волчанки (ДКВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, дерматомиозита/антисинтетазного воспалительного миозита (ДМ/АСВМ) и очаговой алопеции.

59. Способ по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ДКВ, и при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300 мг.

60. Способ по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ, и при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 200 мг.

61. Способ по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой волчаночный нефрит, и при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300 мг.

62. Способ лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7)

63. Способ по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что ДКВ является первичной ДКВ.

64. Способ по варианту осуществления 62 или 63, отличающийся тем, что у субъекта

нет системной волчанки.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 62-64, отличающийся тем, что ДКВ является рефрактерной.

66. Способ по варианту осуществления 65, отличающийся тем, что ДКВ рефрактерна к одному или более видам терапии, выбранными из группы, состоящей из: стероида для местного применения, стероидов для внутривенного введения, противомаларийного средства, такролимуса, талидомида, такролимуса для местного применения, азатиоприна, циклоспорина, микофенолата мофетила, метотрексата, и ацитретина.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 62-66, отличающийся тем, что IL7-связывающий белок представляет собой антитело.

68. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что антитело содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HCDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7, и 8.

69. Способ по варианту осуществления 67 или 68, отличающийся тем, что антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с SEQ ID NO:2.

70. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (IL7), причем фармацевтически эффективное количество IL7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг.

71. Способ уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта с очаговой алопецией, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (IL7), причем фармацевтически эффективное количество IL7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг.

72. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение IL7-связывающего белка уменьшает количество плазматоидных дендритных клеток (пДК) у субъекта.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 71-72, отличающийся тем, что пДК представляют собой циркулирующие пДК.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 72-73, отличающийся тем, что снижение количества пДК является обратимым.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 70-74, отличающийся тем, что IL7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

76. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка,

связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ILT7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

77. Способ уменьшения количества плазматоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта с очаговой алопецией, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ILT7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 71-77, отличающийся тем, что снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением находится в диапазоне от около 1% до около 99%.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 71-78, отличающийся тем, что снижение количества пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 50%.

80. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок индуцирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в отношении пДК.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 71-80, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок по меньшей мере подавляет высвобождение интерферона I типа (IFN) из пДК.

82. Способ по варианту осуществления 81, отличающийся тем, что IFN типа I представляет собой IFN α .

83. Способ по любому из вариантов осуществления 70-82, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок связывается с ILT7.

84. Способ согласно любому из вариантов осуществления 70-83, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2, и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно.

85. Способ по любому из вариантов осуществления 70-84, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или вариабельную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

86. Способ по любому из вариантов осуществления 70-85, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID

NO:2.

87. Способ по любому из вариантов осуществления 70-86, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок афукозилирован.

88. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2, и при этом ILT7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

89. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 250 мг до 350 мг, и при этом ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 70-89, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии.

91. Способ по варианту осуществления 90, отличающийся тем, что один из одного или более дополнительных видов терапии представляет собой стандартную терапию.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 70-91, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок вводят подкожно.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 70-92, отличающийся тем, что введение эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения волос у субъекта, что определяется по стабильному или сниженному баллу по шкале тяжести алопеции (SALT) и/или шкале густоты и степени алопеции (ALODEX).

94. Способ по любому из вариантов осуществления 70-93, отличающийся тем, что когда ILT7-связывающий белок вводят мышам с очаговой алопецией, введение является эффективным в отношении снижения уровня интерферон-индуцируемого белка А устойчивости к миксовирусам 1 типа (MxA) в биоптате, содержащем волосяной фолликул мыши, как определено с помощью иммуногистохимии.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 70-94, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300

мг.

96. Способ по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что 300 мг вводят в виде двух доз по 150 мг каждая.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 70-96, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

98. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

99. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 100 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

100. Способ по любому из вариантов осуществления 98 или 99, отличающийся тем, что перед получением ИЛТ7-связывающего белка каждые четыре недели субъекту вводят одну или более начальных доз ИЛТ7-связывающего белка.

101. Способ по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что начальные дозы ИЛТ7-связывающего белка вводят один раз примерно каждые две недели.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 98-101, отличающийся тем, что субъекту назначают поддерживающую терапию после получения по меньшей мере четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более доз ИЛТ-7-связывающего белка каждые четыре недели.

103. Способ по варианту осуществления 102, отличающийся тем, что поддерживающую дозу вводят один раз примерно каждые двенадцать недель.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 98-103, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии.

105. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что одним из одного или более дополнительных видов терапии является кортикостероид.

106. Способ по варианту осуществления 105, отличающийся тем, что осуществляется снижение дозы или частоты применения кортикостероида.

107. Способ лечения ДКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

108. Способ лечения ДКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего

иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 150 мг, и при этом ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели.

109. Способ согласно любому из вариантов осуществления 107-108, отличающийся тем, что введение эффективно снижает одно или более из: Оценка активности для индекса тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI-A), оценка степени повреждения для индекса тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI-D), общая оценка исследователем активности кожной волчанки (CLA-IGA), шкала классификации критериев дискоидной красной волчанки (DLECC), шкала активности и повреждения при дискоидной красной волчанке (SADDLE), появление новых дискоидных поражений, размер поражений или диспигментация дискоидного поражения.

Набор вариантов осуществления 2

1. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7 - англ.:immunoglobulin-like transcript 7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 100-350 мг.

2. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из дискоидной красной волчанки (ДКВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, дерматомиозита, антисинтетазного воспалительного миозита и очаговой алопеции.

3. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 200 мг.

4. Способ по любому из вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение эффективно снижает: а) уровень плазмцитотидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта; б) сигнатура генов интерферона I типа (IFNGS); или с) уровень плазмцитотидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта и IFNGS типа I, каждый из которых сравнивают с исходным уровнем у субъекта перед введением.

5. Способ по варианту осуществления 4, отличающийся тем, что IFNGS содержит общие уровни экспрессии SPATS2L, EPST11, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1, и USP18.

6. Способ по варианту осуществления 4, отличающийся тем, что снижение уровня пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%.

7. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой волчаночный нефрит, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг.

8. Способ по варианту осуществления 7, отличающийся тем, что после введения

субъект достигает положительного почечного ответа, что определяется одним или более из улучшений скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) или отношения белка к креатинину за 24 часа в моче (UPCR) по сравнению с исходным уровнем у субъекта перед введением.

9. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ), и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 150-300 мг.

10. Способ по варианту осуществления 9, отличающийся тем, что введение эффективно снижает одно или более из следующего: балла по шкале оценки активности для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-A), балл по шкале оценки степени повреждения для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-D), балл по шкале общей оценки исследователем активности кожной волчанки (CLA-IGA), балл по шкале классификации критериев дискоидной красной волчанки (DLECC), балл по шкале оценки активности и повреждения при дискоидной красной волчанке (SADDLE), появление новых дискоидных поражений, размер поражений или диспигментация дискоидного поражения по сравнению с исходным уровнем у субъекта до введения.

11. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг.

12. Способ по варианту осуществления 11, отличающийся тем, что введение эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения волос у субъекта, что определяется по стабильному или сниженному баллу по шкале тяжести алопеции (SALT) и/или шкале густоты и степени алопеции (ALODEX).

13. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что IL7-связывающий белок применяют с одним или более дополнительными видами терапии.

14. Способ по варианту осуществления 13, отличающийся тем, что один или более дополнительных видов терапии включают глюкокортикоид.

15. Способ по варианту осуществления 14, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой преднизолон.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-15, отличающийся тем, что применение одного или более дополнительных видов терапии постепенно снижается.

17. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество IL7-связывающего белка составляет около 150-300 мг.

18. Способ по варианту осуществления 17, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество IL7-связывающего белка составляет около 200-300 мг.

19. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что IL7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели или один раз примерно каждые двенадцать недель.

20. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления,

отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и эти 300 мг вводят в виде двух доз по 150 мг каждая.

21. Способ лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 100 до около 300 мг.

22. Способ лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 200 мг.

23. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество белка, связывающего ИЛТ7, составляет от около 300 мг.

24. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество белка, связывающего ИЛТ7, составляет от около 300 мг.

25. Способ лечения дерматомиозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7).

26. Способ лечения антисинтетазного воспалительного миозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7).

27. Способ по любому из вариантов осуществления 25-26, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 100 мг до около 300 мг.

28. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, которое содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно.

29. Способ по варианту осуществления 28, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или

99% идентичности с SEQ ID. NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

30. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO:2.

31. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок афукозилирован.

32. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

33. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение осуществляется подкожно.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 21-33, отличающийся тем, что субъекту вводят ILT7-связывающий белок каждые 4 недели.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 21-33, отличающийся тем, что субъекту вводят ILT7-связывающий белок каждые 12 недель.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 21-35, отличающийся тем, что перед введением субъекту вводят по меньшей мере одну начальную дозу ILT7-связывающего белка.

37. Способ по варианту осуществления 36, отличающийся тем, что по меньшей мере одну начальную дозу вводят каждые 2 недели в течение 1, 2, 3, 4, 5 или более доз.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 36-37, отличающийся тем, что по меньшей мере одна начальная доза составляет около 100-300 мг.

39. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), причем фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 100 мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 100 мг каждые 4 недели с введением 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз.

40. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят: 100 мг ILT7-связывающего белка каждые 12 недель; или 300 мг ILT7-связывающего белка каждые 12 недель после введения каждые 4 недели.

41. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что применение 100 мг каждые 12 недель или 300 мг каждые 12 недель продолжают в течение по меньшей мере около 104 недель.

42. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 300

мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 300 мг каждые 12 недель с введением 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности препарата VIB7734 (даксидилимаба) для лечения системной красной волчанки средней и тяжелой степени активности

Многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 в параллельных группах проводится для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба у пациентов с системной красной волчанки (СКВ) средней и тяжелой степени активности.

Целевой группой являются взрослые в возрасте от ≥ 18 до ≤ 70 лет с СКВ умеренной и тяжелой степенью активности (недавние обострения или хроническое активное заболевание), как это определено с помощью индекса активности заболевания СКВ 2000 (SLEDAI-2K), индекса британской группы по изучению волчанки 2004 (BILAG) и шкалы глобальной врачебной оценки активности заболевания (PGA). В этом исследовании примерно 195 субъектов рандомизированы в соотношении 1:1:1 (65 субъектов в группе) для получения даксидилимаба 200 мг п/к каждые 4 недели, даксидилимаба по 200 мг п/к каждые 12 недель (один раз в 12 недель) с дополнительной дозой 200 мг п/к на 4 неделе или плацебо. Для обеспечения ослепления субъекты, рандомизированные в режим дозирования даксидилимаба в дозе 200 мг один раз каждые 12 недель подкожно, будут получать подкожные инъекции плацебо во время визитов для получения доз вне графика один раз каждые 12 недель. Рандомизация стратифицирована по общему баллу по индексу активности заболевания СКВ 2000 (SLEDAI-2K) при скрининге (≥ 10 или ≤ 10) и дозе преднизолона или эквивалентного перорального глюкокортикоида (ПГК) на момент включения в исследование (1 день) (≥ 10 мг или ≤ 10 мг).

Исследование будет включать период скрининга продолжительностью примерно 4 недели (дни от -28 до -1), рандомизацию в 1 день, лечение и оценку до 48 недели, а также период последующего наблюдения для оценки безопасности (SFU) продолжительностью 8 недель (до 56 недели). В исключительных обстоятельствах, таких как задержка результатов лабораторных исследований, отмывка лекарственного средства или воздействие COVID-19, период скрининга может быть увеличен на 2 недели после одобрения медицинского монитора. Исследование проводится амбулаторно. При всех введениях ИП вводят сотрудники клиники, и за субъектом наблюдают в течение по меньшей мере 60 минут после первой и второй дозы. За субъектами, которые преждевременно прекратили применение лекарственного средства до 44 недели, наблюдают до 56 недели. Субъекты не будут автоматически исключаться из исследования, если будет пропущено какое-либо введение ИП.

В рамках отдельного протокола может быть предложено долгосрочное исследование продления терапии в отношении безопасности и эффективности (LTE) для субъектов, после

завершения визита на 48 неделю. Субъекты, которые включаются в исследование LTE непосредственно после завершения визита на 48 неделе, не завершат визиты периода SFU.

Дизайн исследования обобщен на **Фиг. 1**.

Основная цель представляет собой оценку влияния дакдилимаба по сравнению с плацебо на снижение активности заболевания СКВ на 48 неделе у субъектов, получавших стандартную терапию. Основная цель измеряется в соответствии со следующими критериями.

Доля субъектов, достигших ответа по результатам комплексной оценки волчанки на основе BILAG (BICLA) и дозы ПГК $\leq 7,5$ мг/день и дозы преднизолона или его эквивалента на 1 день на 48 неделе. Субъектам будет проведена оценка BICLA и перорального глюкокортикоида на 48 неделе.

Ответ по BICLA определяется как соответствие всем следующим условиям по сравнению с исходным уровнем (1 день):

Улучшение балла по индексу BILAG 2004 (все баллы по BILAG A на момент включения в исследование [1 день] улучшаются до B/C/D, все баллы по BILAG-B [1 день] улучшаются до C/D и ≤ 1 нового BILAG B и ни одного нового BILAG-A.

Отсутствие снижения общего балла по шкале SLEDAI-2K.

Отсутствие значительного ухудшения баллов по PGA (увеличение на $\leq 10\%$).

Перед оценкой не допускается использование ограниченных лекарственных средств сверх разрешенного протоколом порога.

Прекращение применения ИП не предусмотрено.

Цели исследования эффективности заключаются в следующем:

Оценить эффект дакдилимаба по сравнению с плацебо на снижение активности кожной болезни на 12 неделе.

При оценке будет измеряться доля субъектов с баллом по шкале CLASI-A ≥ 10 на момент включения в исследование (1 день), которые достигают снижения балла по шкале CLASI-A на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем (1 день) на 12 неделе. Подсчет баллов будет включать (1) воспалительную активность заболевания; и (2) повреждение, вызванное заболеванием.

Оценить эффект дакдилимаба по сравнению с плацебо на снижение активности СКВ на 48 неделе.

Оценивается доля субъектов, достигших ответа по SRI-4 и дозы ПГК $\leq 7,5$ мг/сут и \leq исходной дозы (1 день) преднизолона или ее эквивалента на 48 неделе. SRI-4 (индекс ответа на терапию СКВ) означает соответствие всем критериям по сравнению с исходным уровнем (например, отсутствие ухудшения симптомов).

Оценить влияние дакдилимаба по сравнению с плацебо на устойчивое снижение ПГК с 36 по 48 неделю.

При оценке будет измеряться доля субъектов, получавших ПГК ≥ 10 мг преднизолона или его эквивалента на исходном уровне (1 день), у которых уровень ПГК составлял $\leq 7,5$ мг/день преднизолона или его эквивалента на 36-48 неделе.

Оценить эффект даксидилимаба по сравнению с плацебо для достижения низкой активности заболевания на 48 неделе.

При оценке будет измерена доля субъектов, достигших низкой активности по шкале критериев оценки низкой активности системной красной волчанки (LLDAS) на 48 неделе. LLDAS представляет собой комплексный показатель активности заболевания СКВ, который измеряет 5 критериев: (1) SLEDAI-2K \leq 4, без активности в основных системах органов, (2) отсутствие новой активности волчанки, (3) PGA \leq 1 (шкала от 0 до 3), (4) текущая доза преднизолона или эквивалентная доза \leq 7,5 мг ежедневно (5) переносимые поддерживающие дозы иммунодепрессантов и одобренных биологических агентов.

Поисковые цели

(1) Оценить влияние VIB7734 по сравнению с плацебо на снижение частоты обострений от умеренной до тяжелой степени в течение 48 недели, что определяется по годовой частоте обострений. Обострение определяется как появление \geq 1 нового пункта по BILAG-A или \geq 2 новых пунктов BILAG B по сравнению с предыдущим визитом. (2) Оценить влияние VIB7734 по сравнению с плацебо на различные показатели активности заболевания на 48 неделе и с течением времени, как определено с помощью BICLA, индекса BILAG 2004, SRI-4, SRI-5, SRI-6, SRI-7 или SRI-8, SLEDAI-2K, CLASI, дозы ПГК, подсчета пораженных суставов, хорошего клинического ответа, частичного клинического ответа, минимальной активности заболевания, ремиссии заболевания и взаимосвязи экспозиция-ответ. (3) Изучить потенциальные связи генетических вариаций, экспрессии генов и профилей циркулирующих белков с ответом на VIB7734, что определяется изменением уровней поисковых биомаркеров с течением времени. (4) Оценить влияние VIB7734 по сравнению с плацебо на качество жизни, связанное со здоровьем, по сообщениям участников, и оценку здоровья на 48 неделе, как определено по шкале оценки усталости для двигательных и когнитивных функций, госпитальной шкале тревоги и депрессии, кембриджской автоматизированной батареей нейропсихологических тестов, общей оценки пациентом, шкале оценки общего впечатления пациента об изменении состояния, и опроснику по качеству жизни при волчанке. (5) Оценить влияние VIB7734 по сравнению с плацебо на повреждение органов на 48 неделе, как определено изменением индекса повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии.

Цели по оценке фармакокинетики/фармакодинамики/иммуногенности

Для определения характеристик фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности VIB7734, определяемых по концентрациям VIB7734, изменению в пДК и уровнем антител к лекарственному средству.

Критерии включения:

Для включения в исследование каждый субъект должен отвечать всем следующим критериям:

1. Возраст от \geq 18 лет до \leq 70 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).

2. Желание и способность понять и предоставить письменное информированное согласие перед любыми процедурами, связанными с исследованием, а также соблюдать все требования исследования и проводить оценку исследования.

3. Соответствовать классификационным критериям СКВ согласно Европейской лиги по борьбе с ревматизмом по 2019 году/Американской коллегии ревматологии (Aringer et al, 2019).

4. Длительность заболевания не менее 6 месяцев с момента установления диагноза на момент подписания ICF.

5. Активная СКВ, о чем свидетельствует наличие всех следующих признаков:

Общий балл по шкале SLEDAI-2K ≥ 6 при скрининге, исключая лихорадку, головную боль при СКВ или органический мозговой синдром.

Общий балл по шкале SLEDAI-2K ≥ 4 , исключая баллы, связанные с результатами анализа мочи или лабораторных исследований, иммунологическими показателями, лихорадкой, головной болью при СКВ или органическим мозговым синдромом при скрининге и на момент включения в исследование (1 день).

По меньшей мере, 1 из следующих уровней заболевания по индексу BILAG 2004 при скрининге:

Заболевание класса А по BILAG ≥ 1 системы органов.

Заболевание класса В по BILAG ≥ 2 систем органов.

Балл по шкале PGA ≥ 1 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 3 при скрининге.

6. При скрининге в центральной лаборатории иметь как минимум 1 из следующего: антинуклеарное антитело (ANA) $\geq 1:80$.

Уровень антител к дцДНК превышает нормальный диапазон, установленный центральной лабораторией (т. е. положительные результаты).

Уровень антител к антигену Смита повышен выше нормы (т. е. положительные результаты).

7. Продолжающееся лечение СКВ, определяемое как (а) или (b):

Лечение модифицирующим течением заболевания противоревматическим препаратом (БМАРП) или иммунодепрессантами: Любой из следующих лекарственных препаратов, каждый из которых назначается в обычных противоревматических дозах для лечения СКВ в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга (если не прекращено или не скорректирована доза с учетом документально подтвержденной токсичности, связанной с лекарственным средством, или размера/массы), и в стабильной дозе (включая путь введения) в течение по меньшей мере 8 недель до скрининга и поддерживаемой до момента включения в исследование (1 день):

Противомалярийное средство

Хлорохин

Гидроксихлорохин

Квинакрин

Азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP)

Лефлуномид

Микофенолата мофетил (MMF) или микофеноловая кислота (MPA)

Метотрексат (MTX) (при использовании MTX субъекты должны одновременно принимать добавки фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты)

Воклоспорин (если одобрен для лечения)

ГК разрешены, но не обязательны, если субъект получает хотя бы 1 другой препарат, указанный выше. Если ГК используются в сочетании с разрешенными БМАРП или иммунодепрессантами, они должны применяться в средней суточной дозе перорального преднизолона ≤ 40 мг (или эквивалента преднизолона) в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга. Кроме того, доза ПГК должна оставаться стабильной в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации. Разрешается ежедневный или альтернативный прием преднизолона перорально (или его эквивалента).

Лечение монотерапией ПГК (без одновременного применения БМАРП или иммунодепрессантов):

Средняя суточная доза перорального преднизолона ≥ 10 мг, но ≤ 40 мг (или преднизолоновый эквивалент) в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга. Кроме того, доза ПГК должна оставаться стабильной в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации. Разрешается ежедневный или альтернативный прием преднизолона перорально (или его эквивалента).

8. Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат сывороточного теста на беременность при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче при рандомизации. К женщинам, способным к деторождению, относятся те, кто не стерилизован хирургически (т.е. хирургическая стерилизация включает двустороннее перевязывание маточных труб, двустороннюю оофорэктомию или гистерэктомию), или те, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев отсутствия менструаций без альтернативной медицинской причины и фолликулостимулирующий гормон [ФСГ] в пределах постменопаузального диапазона, установленного центральной лабораторией, если не проводится гормон-заместительная терапия в постменопаузе).

Женщины, способные к деторождению, ведущие половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны согласиться использовать высокоэффективный метод контрацепции с момента подписания информированного согласия и должны согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности до конца периода наблюдения или в течение последующего наблюдения в исследовании или в течении 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после применения последней дозы исследуемого лекарственного средства в случае досрочного выхода из исследования. Решение о контрацепции после этого момента должно быть принято пациенткой и ее

лечащим медицинским персоналом.

Устойчивое воздержание является приемлемой практикой; однако периодическое воздержание, календарный метод и метод прерывания беременности не являются приемлемыми методами контрацепции.

Обратите внимание: поскольку мифофенолат влияет на метаболизм гормональных контрацептивов и может снизить их эффективность у женщин, получающих ММГ или МРА, которые используют гормональные контрацептивы для контроля над рождаемостью, субъект должен использовать дополнительный метод контрацепции (например, барьерный метод).

9. Нестерилизованные субъекты мужского пола, ведущие половую жизнь с женщиной-партнером, способной к деторождению, должны согласиться использовать презерватив со спермицидом из рандомизации и в течение 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после получения последней дозы. Поскольку мужской презерватив со спермицидом не является высокоэффективным методом контрацепции, мужчинам настоятельно рекомендуется советовать своим женщинам-партнерам с детородным потенциалом использовать высокоэффективный метод контрацепции в течение этого периода.

Критерии невключения:

Индивиды, участвующие в проведении исследования, их сотрудники или ближайшие члены семей таких лиц.

Любое условие, которое, по мнению исследователя, может помешать оценке ИР или интерпретации безопасности для субъекта или результатов исследования.

Аллергия, реакция гиперчувствительности или анафилаксия на любой компонент ИП или на предыдущую терапию моноклональными антителами или человеческими Ig в анамнезе.

Участие в другом клиническом исследовании с ИП в течение 4 недель до 1 дня или в течение 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше.

Кормящие или беременные женщины или женщины, планирующие забеременеть, в любое время с момента подписания ICF до 6 месяцев после получения последней дозы ИП.

Злоупотребление наркотиками или алкоголем в анамнезе, что, по мнению исследователя, может повлиять на безопасность субъекта, соблюдение им графика визитов или помешать проведению других оценок исследования.

Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга или плановая операция, запланированная с момента скрининга до 393 дня.

Самопроизвольный или искусственный аборт, рождение мертвого или живого плода, а также беременность менее 4 недель до скрининга.

Зарегистрированный в анамнезе первичный иммунодефицит или сопутствующее заболевание, такое как известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), положительный тест на ВИЧ-инфекцию по данным центральной лаборатории, спленэктомия или любое другое сопутствующее заболевание, которое, по мнению

исследователя, значительно увеличивает предрасположенность субъекта к инфекции.

При скрининге любой из следующих показателей в центральной лаборатории (тесты можно повторить один раз в течение одного и того же периода скрининга для подтверждения результатов до рандомизации):

АСТ $\geq 2,5 \times$ ВПН

АЛТ $\geq 2,5 \times$ ВПН

Общий билирубин $\geq 1,5 \times$ ВПН (кроме случаев синдрома Жильбера)

IgG в сыворотке ≤ 600 мг/дл (или ≤ 6 г/л)

Количество нейтрофилов ≤ 1000 /мкл (или $\leq 1,0 \times 10^9$ /л) или ≤ 500 /мкл ($\leq 0,5 \times 10^9$ /л)

при активной СКВ

Количество тромбоцитов ≤ 50000 /мкл (или $\leq 50 \times 10^9$ /л) или ≤ 250000 /мкл ($\leq 25 \times 10^9$ /л)

при активной СКВ

Гемоглобин ≤ 8 г/дл (или ≤ 80 г/л) или ≤ 7 г/дл (≤ 70 г/л) при активной СКВ

Гликозилированный гемоглобин $\geq 8\%$ (или $\geq 0,08$)

Общее количество лимфоцитов ≤ 200 клеток/ мм^3

Скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи ≥ 3 мг/мг (более 339 мг/ммоль)

Подтвержденный положительный результат серологического теста на гепатит В, определяемый как:

Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или

Антитело к коровому антигену вируса гепатита В (HBcAb) и ДНК вируса гепатита В (HBV), содержание которых выше нижнего предела количественного определения (НПКО) в результате автоматического анализа, проведенного центральной лабораторией при скрининге.

Обратите внимание, что субъекты с положительным результатом при скрининге на HBcAb проходят тестирование каждые 3 месяца на ДНК HBV. Применение исследуемого лекарственного средства прекращается, если уровни ДНК HBV у субъекта превышают НПКО по данным центральной лаборатории.

Положительный тест на антитела к вирусу гепатита С.

Активная форма туберкулеза или положительный тест на высвобождение IFN-гамма (IGRA) во время скрининга, за исключением случаев, когда в анамнезе имеется документальное подтверждение соответствующего лечения активного или латентного туберкулеза. Субъекты с неопределенным результатом теста IGRA могут повторить тест, но если повторный тест также является неопределенным, они исключаются.

Любая тяжелая инфекция, вызванная вирусами семейства вирусов герпеса (включая вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус [ЦМВ]) в любое время до рандомизации, включая, помимо прочего, диссеминированный герпес, герпесный энцефалит, недавний рецидив опоясывающего герпеса (определяется как 2 эпизода за последние 2 года) или офтальмогерпес.

Любая инфекция в виде опоясывающего герпеса, инфекции, вызванной ЦМВ или вирусом Эпштейна-Барра, которая не была полностью устранена за 12 недель до рандомизации.

Любое из следующего в течение 30 дней до подписания ICF и прохождения рандомизации:

Клинически значимая активная инфекция, по мнению исследователя, в том числе продолжающаяся, и хроническая инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов (допускаются хронические инфекции ногтей).

Любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными противоинфекционными препаратами.

Субъект с документально подтвержденным положительным результатом теста на SARS CoV-2 может быть повторно обследован по меньшей мере через 2 недели после положительного теста, если у субъекта нет симптомов, и по меньшей мере через 3 недели после симптоматического COVID-19.

Оппортунистическая инфекция, требующая госпитализации или парентерального лечения антимикробными препаратами в течение 2 лет до рандомизации.

Любое острое заболевание или признаки клинически значимой активной инфекции.

В анамнезе клинически значимое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию и/или инфаркт миокарда и/или застойную сердечную недостаточность, в течение 6 месяцев до рандомизации. Или любое сердечное заболевание, включая, помимо прочего: неконтролируемую аритмию, наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ, если, по мнению исследователя, это увеличит риск для участников в исследовании.

Злокачественное новообразование в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением следующего:

Карцинома шейки матки *in situ*, лечение которой с очевидным успехом проводилось с использованием радикальной терапии за ≥ 12 месяцев до скрининга, или

Базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, лечение которой с очевидным успехом проводится с использованием радикальной терапии.

Живая аттенуированная вакцина в течение 4 недель до 1 дня. Допускается введение инактивированных (убитых) вакцин.

Субъект должен быть оценен на предмет эпидемиологического риска COVID-19 (т. е. недавнего контакта, проживания в условиях повышенного риска) и связанного со здоровьем риска тяжести заболевания COVID-19 на основе текущего понимания факторов риска тяжелого заболевания относительно индивидуального риска участия в исследовании. Субъекты, у которых есть COVID-19 или другая серьезная инфекция или, по мнению исследователя, могут подвергаться высокому риску COVID-19 или его осложнений, не должны быть рандомизированы.

Любой из: активного ВН или активного тяжелого или нестабильного нейролюпуса (например, асептического менингита, церебрального васкулита, миелопатии, синдромов демиелинизации [восходящая, поперечная, острая воспалительная демиелинизирующая

полирадикулопатия], острого состояния спутанности сознания, нарушения уровня сознания, психоза, острого инсульта или синдром инсульта, краниальной нейропатии, эпилептического статуса, мозжечковой атаксии и множественного мононеврита), когда, по мнению исследователя или медицинского наблюдателя, предусмотренного протоколом стандартного лечения недостаточно, и может быть показано использование более агрессивного терапевтического подхода, такого как внутривенный циклофосфамид, пульс-терапия внутривенным ГК в высокой дозе, MMF > 3 гм/сут (MPA > 2,16 гм/сут), или увеличение по сравнению с исходной дозой MMF/MPA и/или другие виды лечения, не разрешенные протоколом).

Установление диагноза синдрома васкулита, не связанного с СКВ, смешанной болезни соединительной ткани или ревматического (перекрывающегося) синдрома.

Применение иммунодепрессантов, биологических препаратов и БМАРП в течение периодов отмывки, определенных протоколом.

Пример 2. Открытое исследование продления терапии для оценки долгосрочной безопасности и переносимости даксидилимаба у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ)

Многоцентровое открытое исследование продления терапии (OLE) фазы 2 проводится для оценки долгосрочной безопасности и переносимости даксидилимаба у субъектов, завершающих период лечения из клинического исследования RECAST SLE. Исследование RECAST SLE представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба для лечения системной СКВ средней и тяжелой степени активности. В исследовании принимают участие около 195 субъектов. Открытое исследование продления терапии СКВ (OLE) (HZN-DAX-204) представляет собой долгосрочное исследование OLE даксидилимаба в сочетании со стандартным лечением у субъектов, завершивших период лечения СКВ по протоколу RECAST. Независимо от назначенного лечения в исследовании RECAST SLE, все субъекты, участвующие в OLE, получают лечение даксидилимабом подкожно (п/к) каждые 12 недель (один раз каждые 12 недель) в дополнение к стандартной терапии СКВ.

Чтобы обеспечить непрерывное введение субъектам доз, начало этого исследования OLE должно происходить сразу после завершения периода лечения RECAST SLE (т. е. первое введение дозы OLE [1 день] совпадает с 48 недель/14-м визитом исследования RECAST SLE).

Первичные и вторичные цели и связанные с ними конечные точки подробно описаны ниже. Вкратце, первичной целью данного исследования является оценка долгосрочной безопасности и переносимости даксидилимаба Q12W в дозе 200 мг у взрослых пациентов с СКВ средней и тяжелой степени активности. Это оценивается путем суммирования нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и представляющих особый интерес НЯ (ПОНЯ). Для подтверждения выводов о безопасности также будут проводиться переносимость местного места инъекции, показатели жизненно

важных функций, физикальные обследования, электрокардиограммы и клинические лабораторные тесты.

Таблица 3: Первичные, вторичные и поисковые цели

Цели	Конечные точки
Первичная цель	
Оценить долгосрочную безопасность и переносимость даксдилимаба Q12W в дозе 200 мг	Частота возникновения НЯ, СНЯ и ПОНЯ
Вторичные цели	
Охарактеризовать ФК, ФД и иммуногенность даксдилимаба	Концентрации даксдилимаба, изменение пДК и уровень ADA
Поисковые цели	
Оценить влияние даксдилимаба Q12W в дозе 200 мг на поддержание ответа	<p>Доля субъектов, добившихся улучшения бала по шкале SLEDAI-2K, измеренного по сравнению с исходным баллом по шкале SLEDAI-2K в исследовании RECAST SLE и не превышающего балл по шкале SLEDAI-2K на 1 день в HZNP-DAX-204</p> <p>Доля субъектов, у которых не было обострений по данным mSFI и $SLEDAI-2K \leq 6$</p> <p>Количество обострений на протяжении всего исследования, измеренное с помощью mSFI</p> <p>Доля субъектов, достигших уровня использования ПГК $\leq 2,5$ мг/день</p> <p>Доля субъектов, получающих препараты резервной терапии</p> <p>Доля субъектов, достигших LLDAS с течением времени</p> <p>Доля времени, проведенного в LLDAS на протяжении всего исследования</p> <p>Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале SDI</p> <p>Изменение уровней поисковых биомаркеров с течением времени</p>

ADA=антитела к лекарственному средству; НЯ=нежелательное явление;

ПОНЯ=представляющее интерес НЯ; LLDAS=шкала критериев оценки низкой активности системной красной волчанки; mSFI=модифицированный индекс обострения SLEDAI-2K; ПГК=пероральный глюкокортикоид; ФД=фармакодинамика; пДК=плазмацитоидная дендритная клетка; PGA=шкала глобальной врачебной оценки активности заболевания; ФК, фармакокинетика; Q12W=каждые 12 недель; RECAST SLE=рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба для лечения системной красной волчанки средней и тяжелой степени активности; SDI=индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC)/Американской коллегии ревматологии (ACR); СНЯ=серьезное НЯ; СКВ=системная красная волчанка; SLEDAI-2K=индекс активности заболевания СКВ 2000

Лечение

Субъектов лечат даксидилимабом в дозе 200 мг в немаскированном режиме в исследовательском центре каждые 12 недель (Q12W) подкожно (п/к) в течение 48 недель, см. **Фиг. 2**. Даксидилимаб следует вводить в виде двух подкожных инъекций по 1,0 мл. Краткое описание лечения представлено в **таблице 4**.

Таблица 4: Описание исследуемого препарата и введение доз

Описание	Исследуемый препарат
Название продукта	Даксидилимаб
Дозированная форма	1 мл даксидилимаба в концентрации 100 мг/мл, содержащий 20 мМ L-гистидина/L-гистидина HCl, 240 мМ сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0
Источник закупок	Horizon Therapeutics
Величина(-ы) единичной дозы/уровень (уровни) дозировки	Доза в 200 мг вводится в виде 2 × 1,0 мл п/к инъекций
Способ применения и частота	П/К, Q12W в течение 48 недель (0-я неделя [1 день], 12, 24, 36 и 48)
Физическое описание	Лекарственный препарат поставляется в виде стерильной жидкости в стеклянном флаконе 2R номинальным объемом наполнения 1,0 мл с концентрацией 100 мг/мл.

Инструкции по введению дозы	Даксделимаб вводится персоналом клиники, обученным передовым методам п/к введения препаратов. Более подробно способ применения описан в руководстве по проведению исследования.
-----------------------------	---

Q12W=один раз в 12 недель; п/к=подкожно; мас./об.=масса/объем

В течение периода лечения дистанционный визит (например, телефонный или видеозвонок) также будет осуществляться каждые 4 недели между визитами в клинику для оценки текущего состояния заболевания субъекта, графика снижения дозы ПГК, безопасности и сопутствующих лекарственных препаратов. После периода лечения (с 0 по 48 неделю) участники исследования вступят в 8-недельный период наблюдения за безопасностью (с 48 по 56 неделю), см. график проведения мероприятий в **таблице 5**.

ЭКГ в 12 отведениях (после 10 минут отдыха в положении лежа) ^c	X				X				X		X
Основные показатели жизнедеятельности и масса ^d	X		X		X		X		X	X	X
Физикальное обследование ^e	X		X		X		X		X	X	X
SDI	X				X				X		
SLEDAI-2K, mSFI, CLASI, PGA, и подсчет пораженных суставов ^f	X		X		X		X		X	X	X
Лабораторные анализы											
Анализ мочи на беременность (у женщин с детородным потенциалом)	X		X		X		X		X	X	X
ФСГ ^g	X										
Тест на ДНК вируса гепатита В ^h	X		X		X		X		X		X

PT/INR и PTT	X		X		X		X		X		X
IgG, IgA, IgM в сыворотке	X		X		X		X		X		X
IFN α в сыворотке	X		X		X		X		X		X
hs-CRP	X		X		X		X		X	X	X
FACS пДК	X		X		X		X		X		X
Поисковые биомаркеры сыворотки	X		X		X		X		X		X
Поисковые биомаркеры в плазме	X		X		X		X		X		X
Транскриптомика цельной крови	X		X		X		X		X		X
Цитометрия PBMC	X				X				X		X
MxA в крови	X				X				X		X
ФК даксидилимаба (сыворотка)	X		X		X		X		X		X
ADA к даксидилимабу	X		X		X		X		X		X
Опросники ^m											
PtGA	X		X		X		X		X		X

PGIC	X		X		X		X		X		X
LupusQoL	X		X		X		X		X		X
Введение исследуемого препарата											
Введение ИП	X		X		X		X		X		
Безопасность											
Обсуждение снижения дозы стероидов	X	X	X	X	X	X	X	X			
Переносимость местных инъекций	X		X		X		X		X		
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
НЯ, СНЯ, и/или ПОНЯ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ADA=антитело(-а) к лекарственному средству; НЯ= нежелательные явления; ПОНЯ=представляющие интерес НЯ; ANA=антиядерные антитела; С=комплемент; CLASI=индекс тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки; д.=дни; дцДНК=двухцепочечная ДНК; ЭКГ=электрокардиограмма; ЕТ=досрочное прекращение участия в исследовании; FACS=сортировка клеток с активированной флуоресценцией; ФСГ=фолликулостимулирующий гормон; HbA1c=гликированный гемоглобин A1c; HBV=вирус гепатита В; hs-CRP=высокочувствительный С-реактивный белок; ICF=форма информированного согласия; IFN α =интерферон альфа; Ig=иммуноглобулин; INR=международное нормализованное соотношение; ИП=исследуемый продукт; НПКО=нижний предел количественного определения; LupusQoL=опросник по качеству жизни при волчанке; mSFI=модифицированный индекс обострения SLEDAI-2K; MxA=белок устойчивости к миксовирусам; PBMC=моноклеарные клетки периферической крови; пДК=плазмитоидная

дендритная клетка; PGA=шкала глобальной врачебной оценки активности заболевания; PGIC=шкала оценки общего впечатления пациента об изменении состояния; ФК =фармакокинетика; PT=протромбиновое время; PtGA=общая оценка пациентом; PTT=частичное тромбопластиновое время; RECAST SLE=рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба для лечения системной красной волчанки средней и тяжелой степени активности; РНП=рибонуклеопротеин; СНЯ=серьезные нежелательные явления; SDI=индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC)/Американской коллегии ревматологии (ACR); SLE=системная красная волчанка; SLEDAI-2K=индекс активности заболевания СКВ 2000; SSA=связанное с синдромом Шегрена антитело А; SSB=связанное с синдромом Шегрена антитело В; UPCR=соотношение белок: креатинин в моче; V=визит

а Любая процедура, которая также выполняется на RECAST SLE V14 (если она выполняется в тот же день, что и V1 для этого исследования, должна использоваться для этого исследования и не повторяться.

б Визиты 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 и 12 представляют собой дистанционные визиты (например, телефонный или видеозвонок).

в ЭКГ следует проводить после сбора основных показателей жизнедеятельности.

г Основные показатели жизнедеятельности включают систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное после не менее 5 минут покоя в сидячем положении, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания (вдохов в минуту) и температуру тела.

д Полное физикальное обследование должно быть проведено во время 1 визита и 13 визита. При всех других визитах в клинику проводится целенаправленное физикальное обследование, которое всегда должно включать оценку состояния головы, ушей, глаз, носа, горла, легких, сердца, живота, кожи и конечностей.

е Дополнительные исследования (например, ЭКГ или рентгенография грудной клетки) следует проводить по мере необходимости, чтобы получить полную информацию, необходимую для оценок SLEDAI-2K.

ж Этот тест является условным и может проводиться при любом визите клиники на протяжении всего исследования, если во время исследования OLE у женщины наступает постменопауза (т. е. в течение 12 месяцев без менструаций без альтернативной медицинской причины, за исключением случаев, когда она проходит гормон-заместительную терапию в постменопаузе).

з Автоматическое ДНК-тестирование при положительном тесте выделенных образцов на коровий антиген вируса гепатита В во время RECAST SLE. Применение исследуемого препарата прекращается, если уровни ДНК HBV у субъекта превышают НПКО по данным центральной лаборатории.

и Этот визит рекомендуется совершить утром.

j По возможности старайтесь собирать мочу в одно и то же время суток. Сбор мочи может быть отложен на срок до 14 дней у женщин с менструальным кровотечением или инфекцией мочевыводящих путей во время планового визита.

k Аликвоты сыворотки используются при необходимости для подтверждения подозрения на гемолитическую анемию.

l Только ANA

m Настоятельно рекомендуется заполнить опросники до выполнения любых других процедур.

Критерии включения

(1) Желание и способность понимать и предоставлять письменное информированное согласие перед любыми процедурами, связанными с исследованием, а также соблюдать все требования исследования и проводить оценку исследования. (2) Должны пройти процедуру отбора, получить ИП (даксдилимаб или плацебо) и завершить период лечения (до 337 дня) в рамках исследования RECAST SLE. Субъекты, которые досрочно прекратили прием ИП в рамках RECAST SLE, не имеют права участвовать в этом исследовании. (3) Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат теста на беременность в моче в 1 день. К женщинам, способным к деторождению, относятся те, кто не стерилизован хирургически (т.е. хирургическая стерилизация включает двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию или гистерэктомию), или те, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев отсутствия менструаций без альтернативной медицинской причины и фолликулостимулирующий гормон [ФСГ] в пределах постменопаузального диапазона, установленного центральной лабораторией в течение скринингового периода исследования RECAST SLE, если не проводится гормон-заместительная терапия в постменопаузе). Если во время исследования у субъекта женского пола наступает постменопауза (т. е. в течение 12 месяцев без менструаций без альтернативной медицинской причины, за исключением случаев, когда она проходит гормон-заместительную терапию в постменопаузе), в центральной лаборатории проводят тест на ФСГ. Если уровень ФСГ находится в пределах постменопаузального диапазона, женщине после этого не потребуется использовать контрацепцию. Женщины, способные к деторождению, ведущие половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны согласиться использовать высокоэффективный метод контрацепции с момента подписания ICF и должны согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности до конца периода наблюдения или в течение последующего наблюдения в исследовании или в течении 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после применения последней дозы ИП в случае досрочного выхода из исследования, и воздерживаться от забора яйцеклеток/донорства яйцеклеток в течение этого периода. После этого решение о контрацепции должно быть принято пациенткой и ее лечащим медицинским персоналом. Ожидается, что субъекты женского пола, участвующие в SLE OLE, будут использовать ту же форму контрацепции, которую они использовали во время исследования RECAST SLE. Обратите внимание: поскольку микофенолат влияет на метаболизм гормональных контрацептивов и может снизить их эффективность у женщин, получающих MMF или микофеноловую кислоту (MPA), которые используют гормональные контрацептивы для контроля над рождаемостью, субъект должен использовать дополнительный метод контрацепции (например, барьерный метод). (4) Нестерилизованные субъекты мужского пола, ведущие половую жизнь с женщиной-партнером, способной к деторождению, должны согласиться использовать презерватив со спермицидом с 1 дня и в течение 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после получения последней дозы. Поскольку мужской презерватив со спермицидом не является

высокоэффективным методом контрацепции, мужчинам настоятельно рекомендуется советовать своим женщинам-партнерам с детородным потенциалом использовать высокоэффективный метод контрацепции в течение этого периода.

Критерии не включения

(1) Любое условие или изменение во время исследования RECAST SLE, которое, по мнению исследователя или спонсора, может помешать оценке и интерпретации безопасности субъекта или изменить соотношение риска и пользы, связанное с применением ИП. (2) Участие в другом клиническом исследовании с ИП в течение периода исследования RECAST SLE. (3) Планируемые плановые операции, которые, по мнению исследователя или спонсора, могут помешать оценке и интерпретации безопасности субъекта. (4) Любая инфекция в виде опоясывающего герпеса, инфекции, вызванной цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна-Барра, которая не была полностью устранена до 1 визита. (5) Клинически значимая активная инфекция при 1 визите, по мнению исследователя, в том числе продолжающаяся, и хроническая инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов (допускаются хронические инфекции ногтей). (6) Беременные или кормящие женщины. Критерии для предварительной и сопутствующей терапии: (7) Прием любых запрещенных лекарственных препаратов в течение периода исследования RECAST SLE. Прием любых ограниченных препаратов в течение периода исследования RECAST SLE должно быть обсуждено с медицинским наблюдателем спонсора и согласовано до включения в это исследование.

Причины завершения участия в исследовании

Отдельный субъект не будет получать в дальнейшем даксидилимаб, если у субъекта возникнет любое из следующего: (1) Применение любых запрещенных лекарственных препаратов или видов терапии; (2) аллергическая реакция 3 степени или выше на даксидилимаб; (3) инфекция 3 степени тяжести или выше считается связанной с применением даксидилимаба; (4) другие нежелательные явления, при которых, по мнению исследователя и/или спонсора, медицинского монитора, противопоказано дальнейшее применение препарата; (5) отзыв согласия на дальнейшее лечение даксидилимабом; (6) установлено, что субъект соответствует одному или более критериям исключения или не соответствует всем критериям включения для участия в исследовании, и существует потенциальный риск безопасности, связанный с продолжением, выявленный после консультации с медицинским монитором; (7) беременность или решение забеременеть; (8) любое из следующих нарушений функции печени: Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\geq 8 \times$ верхнего предела нормы (ВПН), АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН в течение более 2 недель, АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН и общий билирубин $\geq 2 \times$ ВПН или международное нормализованное отношение $\geq 1,5$ без альтернативного обоснования, АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН с появлением усталости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии ($\geq 5\%$).

Сопутствующая терапия - сопутствующие препараты для стандарта лечения системной красной волчанки во время исследования

Иммунодепрессанты, если они применялись во время исследования RECAST SLE, должны оставаться стабильными в течение периода лечения, за исключением пероральных глюкокортикоидов (ПГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Базисная терапия может быть изменена только в случае документально подтвержденных проблем с безопасностью. Токсичность/явление должны быть подтверждены как документально подтвержденное НЯ. Доза может быть возвращена к исходному уровню OLE (1 день), если токсичность/явление исчезнут и при наличии клинических показаний. Начало применения любого нового иммунодепрессанта или иммуномодуляторной терапии или увеличение дозы выше уровня, использованного в 1 день OLE, может привести к исключению субъекта из ИП (по усмотрению медицинского монитора от спонсора).

Глюкокортикоиды (ГК). Пероральные ГК разрешены, но не обязательны для их применения участниками в исследовании. Пероральные ГК, кроме преднизолона, можно применять перорально (п/о) в эквивалентных дозах. Настоятельно рекомендуется, чтобы исследователи снижали дозу ПГК настолько, насколько это возможно после того, как субъект регистрируется в исследовании, поскольку цель этого OLE состоит в том, чтобы определить самый низкий клинически приемлемый уровень стероидов, включая отмену стероидов, к 36 неделе, который может быть обеспечен, сохраняя при этом ответы. Рекомендации по пульс-дозам и снижению доз ниже. Во время исследования исследователи могут при необходимости обсудить любой сценарий для снижения доз или пульс-доз с помощью медицинского монитора.

Рекомендации по снижению дозы пероральных глюкокортикоидов. Снижение дозы пероральных ГК должно быть начато к 4 неделе клинического исследования. Пример предлагаемого режима снижения дозы ПГК представлен на **Фиг. 3**. Тем не менее, из-за вариабельности реакций субъектов на лечение ПГК и переносимости постепенного снижения дозы, исследователи будут иметь возможность гибко снижать дозу ПГК при каждом визите, однако рекомендуется, чтобы исследователи снижали дозу каждый месяц как минимум на 1 мг/день. Необходимо предпринимать попытки снижения дозы ПГК, если не соблюден хотя бы один из следующих критериев: (1) Появление новых системы (систем) органов, пораженных СКВ, или ухудшение их состояния. (2) Увеличивается количество поражений кожи. (3) Вновь возникшие или ухудшение поражения суставов. Если существуют сценарии, выходящие за рамки перечисленных критериев, при которых исследователь считает, что снижение дозы препарата нецелесообразно, необходимо уведомить об этом медицинского наблюдателя и обсудить причины отказа от снижения дозы препарата.

Рекомендации по применению пульс-доз глюкокортикоидов. Мы рекомендуем исследователям ограничить применение пульс-доз ГК на протяжении всего клинического исследования, насколько это клинически возможно. Пульс-дозы ГК допускаются по усмотрению следователей.

Увеличение применения пероральных глюкокортикоидов при хирургических вмешательствах и профилактике надпочечниковой недостаточности. Увеличение дозы ПГК

при хирургическом вмешательстве и профилактике надпочечниковой недостаточности допускается по клиническим показаниям.

Другие разрешенные лекарственные препараты

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина: При использовании во время исследования RECAST SLE рекомендуется поддерживать стабильную дозу во время исследования OLE, за исключением случаев, когда изменение дозы, прекращение или начало лечения необходимы по документально подтвержденным причинам безопасности.

Терапевтические антитела к COVID

Аспирин. Низкие дозы аспирина (≤ 350 мг/день) можно использовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; это разрешено в дополнение к использованию НПВП, как указано ниже.

Профилактика и лечение остеопороза. Прием витамина D и кальция, а также, при необходимости, лечение остеопороза разрешены в соответствии с местными стандартами лечения.

Во время исследования можно продолжать применение травяных добавок. Рекомендуется сохранять неизменными дозы и препараты, если не прекращать их применение полностью. Рекомендуется не начинать и не возобновлять применение растительных добавок после прекращения их применения во время исследования.

Лекарственные препараты для лечения реакций в месте инъекции. Они могут включать топические или системные антигистаминные препараты, топические ГК, парацетамол или НПВП.

НПВП. НПВП можно использовать по мере необходимости (PRN) во время OLE. Субъекты, принимающие НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы 2; местно, по рецепту или без рецепта) по регулярному графику при симптомах СКВ на момент включения в OLE (1 день), могут продолжать делать это на протяжении всего исследования в стабильной дозе. НПВП не следует принимать в дни визитов до завершения всех обследований. Доза субъектам может быть скорректирована во время исследования по документально подтвержденным причинам токсичности/безопасности. Любые НПВП (рецептурные, безрецептурные или местные) не следует использовать в дозах, превышающих максимально допустимые дозы в соответствии с местными рекомендациями.

Опиоиды. До 40 мг/день в морфиновом эквиваленте разрешено в стабильной дозе, если он принимается на момент включения в OLE (1 день). Начинать применение опиоидов и/или введение доз опиоидов при PRN после 1 дня OLE при СКВ не рекомендуется, а при необходимости их назначения не следует превышать дозировку в 40 мг/сут или их эквивалента. Их можно подобрать по мере переносимости во время исследования. Анальгетики, включая опиаты, могут использоваться в стабильных дозах или PRN для временного облегчения симптомов, не связанных с СКВ, но затем их настоятельно рекомендуется избегать за 24 часа до каждого визита в рамках исследования.

Ацетаминофен. Применение ацетаминофена короткого действия (парацетамола) можно начать или продолжить для контроля боли во время исследования в утвержденных дозах. Обезболивающие не следует применять в течение как минимум 6-12 часов (в зависимости от известной продолжительности эффекта) до запланированного визита.

Местная терапия при ККВ. Разрешено одновременное применение местной терапии ККВ (например, ГК, пимекролимуса). Местная терапия должна быть такой же, как и в течение 2 недель до момента включения в OLE (1 день), а доза и частота применения должны быть стабильными. Во время исследования местная терапия может быть уменьшена или прекращена в зависимости от клинических проявлений и по усмотрению исследователя. В случае повторного возникновения кожных проявлений ту же местную терапию можно возобновить до дозы, использованной на момент включения в OLE (1 день). При необходимости на протяжении исследования можно использовать новые дерматологические препараты. Также рекомендуется применять солнцезащитные средства (перечень сопутствующих препаратов для лечения СКВ) и избегать пребывания на солнце во время исследования. Разрешены также местные увлажняющие средства.

Любые лекарственные препараты (кроме тех, которые запрещены протоколом), которые считаются необходимыми для благополучия субъектов и не мешают действию исследуемого лекарственного препарата, могут назначаться по усмотрению исследователя.

Запрещенные лекарственные препараты

Биологические иммуномодуляторы (включая, помимо прочего, белимумаб, абатацепт или ритуксимаб)

Костный мозг, стволовые клетки (например, мезенхимальные стволовые клетки) или трансплантат твердого органа

Циклофосфамид

ГК

Внутриочагово

Внутрикожно при алопеции

Аналоги адренокортикотропного гормона (АКТГ) (например, Acthar[®], Synacthen[®])
дегидроэпиандростерон

Местное применение (может быть разрешено по разрешенным препаратам), если они применяются в соответствии с критериями включения и исключения.

Терапия Ig

Исследуемые агенты

IPP-201101 (Lupuzor[™])

Внутривенные кортикостероиды ≥ 1 г метилпреднизолона или его эквивалента

Ингибиторы янус-киназы (например, тофацитиниб [Xeljanz[®]], барицитиниб [Olumiant[®]], упадацитиниб [Rinvoq[™]], филготиниб, пефицитиниб)

Живые или аттенуированные вакцины, включая вакцину БЦЖ (спонсор рекомендует исследователям убедиться, что все субъекты прошли необходимые вакцинации до начала исследования)

Миноциклин

Плазмаферез, плазмообмен или фотоферез Therakos®

Талидомид и производные талидомида (например, леналидомид [Thalomid®, Revlimid®])

Местный кальциневрин или ингибиторы рапамицина (mTOR) на млекопитающих (например, пимекролимус [например, Elidel®], сиролимус)

Сульфасалазин

Системные ингибиторы mTOR (например, сиролимус [Rapamune®])

Ограниченные лекарственные препараты

Поскольку даксидолимаб является исследуемым иммуномодулирующим средством, неразрешенные протоколом изменения для иммуномодуляторов или иммунодепрессантов, находящихся в стадии исследования, настоятельно не рекомендуются.

Если субъект начинает что-либо из следующего в течение периода лечения или увеличивает дозу выше дозы на момент включения в OLE (1 день), исследователь должен немедленно уведомить об этом медицинского монитора от спонсора. Медицинский монитор определит, может ли субъект продолжать получать ИП.

Противомалярийные средства:

Хлорохин

Гидроксихлорохин

Квинакрин

AZA

Циклоспорин

Циклоспорин в виде глазных капель разрешен к применению во время исследования.

Офтальмологический раствор лифитеграста (глазные капли Ксидра) разрешен к использованию во время исследования.

Даназол

Дапсон

ГК

Внутримышечно ≥ 80 мг/день метилпреднизолона или его эквивалента.

Внутрисуставные инъекции/инъекции в сухожильные влагалища/интрабурсальные инъекции общего метилпреднизолона ≥ 80 мг или эквивалента.

Внутривенно ≥ 40 мг/день, но ≤ 1 г/день метилпреднизолона или его эквивалента.

ПГК

≥ 40 мг/день преднизолона или его эквивалента.

Лечение дозой, превышающей дозу на момент включения в OLE (1 день) в течение периода введения доз ≥ 14 дней.

Длительный биологический период полужизни (например, дексаметазон, бетаметазон).

Предшественники для подкожного или внутримышечного введения (например, АКТГ).

Лекарственные препараты для внутрисуставного введения, кроме ГК

Лефлуномид

6-мекаптопурин (6-MP)

MPA

MMF

MTX или любое изменение способа введения MTX п/о, п/к или в/м

Сульфасалазин

Такролимус

Воклоспорин

Оценки

(1) Процесс прохождения и анализа оценки волчанки. Соответствующие обученные и квалифицированные исследователи проведут оценку волчанки, включая, помимо прочего, индекс активности СКВ 2000 (SLEDAI 2K), индекс тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI) и подсчет пораженных суставов. Оценка по SLEDAI-2K, шкале глобальной врачебной оценки активности заболевания (PGA) и CLASI должна проводиться исследователем или врачом, имеющим соответствующую квалификацию, если только не было получено предварительное одобрение спонсора для любого другого персонала исследовательского центра с клинической подготовкой, имеющего документальное подтверждение достаточного опыта оценки. Оценка подсчета пораженных суставов может быть проведена другим персоналом исследовательского центра, который, по усмотрению исследователя, имеет квалификацию для проведения оценок и имеет не менее одного года опыта проведения оценки подсчета пораженных суставов.

(2) Индекс активности СКВ 2000. Индекс SLEDAI-2K представляет собой перечень органических проявлений, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач проведет оценку SLEDAI-2K и решит, «присутствует» или «отсутствует» каждое проявление в течение последних 4 недель. Оценка также включает забор крови и мочи для оценки лабораторных категорий SLEDAI-2K. Оценка SLEDAI-2K состоит из 24 пунктов, связанных с волчанкой. Это взвешенный инструмент, в котором дескрипторы умножаются на «вес» органа. Например, дескрипторы почек умножаются на 4, а дескрипторы центральной нервной системы (ЦНС) - на 8; эти взвешенные органические проявления суммируются в окончательную оценку. Шкала SLEDAI-2K является валидной, надежной и чувствительной клинической оценкой активности заболевания волчанкой. Было показано, что SLEDAI-2K, который рассчитывается с использованием временного интервала в 30 дней до визита для получения клинических и лабораторных показателей, аналогичен SLEDAI-2K с 10-дневным окном (Touma et al, 2010). В данном исследовании используется временной интервал 28 дней (\pm разрешенное окно визитов).

(3) Модифицированный индекс обострения SLEDAI-2K. Классический индекс обострения (SFI) - индекс активности системной красной волчанки (SLEDAI), который

модифицирован во время национального исследования по оценке безопасности эстрогенов при красной волчанке (SELENA), представляет собой совокупный результат SELENA-SLEDAI, PGA (диапазон 0-3), модификаций лечения и несколько дополнительных пунктов (Arora et al, 2020; Petri et al, 2005). Thanou et al (2014) разработали модифицированную версию классической SFI, которая исключает критерии применения лекарственных препаратов из классической SFI (Thanou et al, 2014; Thanou et al, 2018). В этом исследовании OLE вместо SELENA-SLEDAI используется SLEDAI-2K и, таким образом, используется модифицированный индекс обострения SLEDAI 2K, а оценка следующая (28-дневный период оценки): (A) Легкое или умеренное обострение по мнению эксперта-клинициста: (i) Изменение оценки по шкале SLEDAI-2K на 3 балла и более (но не более 12); (ii) новое/ухудшение: Дискоидный, светочувствительный, глубокий, кожный васкулит, буллезная волчанка, язвы носоглотки, плеврит, перикардит, артрит, лихорадка (СКВ), увеличение балла по шкале PGA $\geq 1,0$, но не более 2,5. (B) Тяжелое обострение: (i) Изменение балла по шкале SLEDAI-2K до более 12; (ii) новое/ухудшение: ЦНС-СКВ, васкулит, нефрит, миозит, тромбоциты ≤ 60000 , гемолитическая анемия: гемоглобин ≤ 70 г/л или снижение гемоглобина ≥ 30 г/л, госпитализация по причине активности СКВ, увеличение балла по шкале PGA до $\geq 2,5$.

(4) Шкала глобальной врачебной оценки активности заболевания. Шкала PGA представляет собой общую оценку врачом средней степени тяжести заболевания СКВ по визуальной аналоговой шкале от 0 (отсутствие заболевания) до 3 (тяжелой) активности заболевания за предыдущие 4 недели. По возможности оценка по шкале PGA для данного субъекта должна быть выполнена одним и тем же врачом. PGA представляет собой модификацию классической аналоговой шкалы, в которой она привязана к цифрам от 0 до 3, обозначающим отсутствие заболевания, легкое, умеренное, и тяжелое заболевание. Цифра 3 указывает на тяжелое заболевание и находится в конце шкалы. Это относится к самому тяжелому заболеванию; оно отражает не самое тяжелое заболевание, наблюдаемое у конкретного субъекта, а самое тяжелое заболевание, когда-либо наблюдавшееся у всех субъектов с СКВ. Поэтому линия, проведенная врачом по этой шкале, практически никогда не должна приближаться к этому краю. Любое заболевание с рейтингом выше 2,5 является очень тяжелым. Диапазон умеренного заболевания охватывает примерно от 1,5 до 2,4. Легкое заболевание охватывает диапазон ниже 1,5. Инструмент похож на логарифмическую шкалу, в которой возможны большие расстояния или разграничения между более легкими и умеренными симптомами. При подсчете баллов по шкале PGA следует пересмотреть оценку предыдущего визита и переместить ее относительно оценки предыдущего визита. Это глобальная оценка, учитывающая все аспекты активности волчанки у субъекта. Оно не должно отражать заболевания, не связанные с волчанкой.

(5) Шкала критериев оценки низкой активности системной красной волчанки. Шкала критериев оценки низкой активности системной красной волчанки (LLDAS) представляет собой комплексный показатель активности заболевания СКВ, который использовался в клинических исследованиях (Franklyn et al, 2016). LLDAS определяется и

оценивается по совокупности следующих 5 критериев: SLEDAI-2K \leq 4, без активности в основных системах органов (почки, ЦНС, сердечно-легочная система, васкулит, лихорадка) и без гемолитической анемии или активности в желудочно-кишечном тракте, отсутствие новой активности волчанки по сравнению с предыдущей оценкой (SLEDAI 2K), PGA \leq 1 (шкала от 0 до 3), текущая доза преднизолона (или его эквивалента) \leq 7,5 мг в день и хорошо переносимые стандартные поддерживающие дозы иммунодепрессантов и одобренных биологических агентов.

(6) Снижение дозы пероральных глюкокортикоидов.

(7) Индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии. Индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии (SLICC/ACR) (SDI) был разработан для оценки необратимого повреждения у пациентов с СКВ независимо от его причины (активность СКВ, терапия, сопутствующие заболевания), но возникающего после дебюта заболевания. Повреждение (т.е. необратимое ухудшение состояния с момента начала СКВ) обычно определяется как клинический признак, который должен постоянно присутствовать в течение не менее 6 месяцев для оценки в баллах. Кроме того, некоторые необратимые явления, такие как инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, оцениваются как ущерб при их возникновении. Вкратце, повреждения определяются для 12 систем органов: периферических сосудов, зрительной, нервной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, кожи, эндокринной системы (диабет), половых желез и злокачественных новообразований. Повреждения с течением времени могут оставаться стабильными или увеличиваться, максимум до 47 баллов, однако уменьшения количества баллов быть не должно.

(8) Индекс тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки. CLASI представляет собой валидированный индекс, используемый для оценки кожных поражений при СКВ, и состоит из 2 отдельных оценок: первая оценивает воспалительную активность заболевания, вторая - степень повреждения, вызванного заболеванием. Оценка активности учитывает эритему, чешуйки/гипертрофию, поражение слизистой оболочки, недавнее выпадение волос и нерубцовую алопецию. Оценка повреждения отражает диспигментацию, рубцевание/атрофию/панникулит и рубцевание кожи головы. Субъектов опрашивают, длилась ли у них диспигментация 12 месяцев и более, в этом случае балл диспигментации удваивается. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряется в 13 различных анатомических областях, включенных специально потому, что они чаще всего поражаются при ККВ. Измеряется наиболее тяжелое поражение в каждой области.

(9) Подсчет для 28 пораженных суставов. Для подсчета болезненных, опухших и чувствительных суставов используются левый и правый плечевой, локтевой, лучезапястный, пястно-фаланговые (MCP)1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, проксимальные межфаланговые суставы (PIP)1, PIP2, PIP3, PIP4 и PIP5 верхних конечностей, а также левый

и правый коленные суставы нижних конечностей. В начале подсчета пораженных суставов (до оценки болезненности и припухлости) субъектов опрашивают, испытывали ли они или испытывают ли они боль в любом из 28 суставов в течение последних 30 дней. Активный сустав для расчета SLEDAI-2K определяется как сустав с болью и признаками воспаления (т. е. болезненностью, припухлостью или выпотом). Затем каждый из 28 суставов будет оценен отдельно на предмет болезненности (путем пальпации сустава) и припухлости. Сустав, в которые вводили внутрисуставные инъекции, в течение 4 недель не подлежат оценке. Оценка по шкале подсчета пораженных суставов включает вопросы, касающиеся ограничения диапазона движений и влияния суставных симптомов на основную и функциональную активность в повседневной жизни.

(10) Оценка безопасности описана в **таблице 5**.

(11) Физикальное обследование. Полное физикальное обследование проводится во время визитов на 0 неделе [1 день] и 48 неделе. При всех других визитах следует проводить целенаправленное физикальное обследование. Целенаправленное физикальное обследование всегда должно включать оценку головы, ушей, глаз, носа, горла, легких, сердца, живота, кожи и конечностей. Значимые с медицинской точки зрения изменения при скрининговом физикальном обследовании регистрируются как НЯ, если только они не считаются проявлением СКВ и не фиксируются с помощью SLEDAI 2K или CLASI.

(12) Основные показатели жизнедеятельности. Основные показатели жизнедеятельности, артериальное давление (мм рт.ст.), частоту пульса (уд/мин), частоту дыхания (вдохов/мин), температуру тела (°C) и массу тела (кг) получают, как указано в **таблице 5**, с использованием клинически приемлемых методов и устройства, как указано там. Основные показатели жизнедеятельности следует измерять в положении сидя, отдохнув в этом положении в течение как минимум 5 минут перед каждым измерением, и, если возможно, их следует измерять до отбора крови. До и после введения ИП основные показатели жизнедеятельности следует проверять следующим образом: В течение 15 минут до введения ИП, но в течение 30 минут в дни проведения ЭКГ. Каждые 30 минут (\pm 5 минут) в течение 60 минут после введения или до стабилизации состояния, в зависимости от того, что наступит позже (только для первых 2 визитов в рамках исследования). Если после п/к введения ИП возникает анафилаксия или реакция гиперчувствительности, основные показатели жизнедеятельности измеряются чаще, по решению исследователя и в зависимости от тяжести реакции.

(13) Электрокардиограммы. Компьютеризированную ЭКГ в 12 отведениях проводят на визитах, указанных в **таблице 5**. Исследователь или уполномоченное лицо проверит и укажет, является ли ЭКГ нормальной, отклоненной от нормы, но не клинически значимой, или отклоняющейся и потенциально клинически значимой. ЭКГ следует проводить после исследования основных показателей жизнедеятельности и через 10 минут покоя в положении лежа.

(14) Оценка переносимости местных инъекций. Даксдилимаб вводят сотрудники исследовательского центра в клинике, и каждого субъекта оценивают на переносимость

местной инъекции через 60 минут после введения первой и второй доз (1 день и 12 неделя). Исследователь или его уполномоченное лицо оценит места инъекций во время этих визитов, задокументирует наличие или отсутствие местной непереносимости/реакций в месте инъекции и зарегистрирует НЯ в случае местной непереносимости в месте инъекции. Дополнительные оценки переносимости местных инъекций проводятся в дополнительные моменты времени, как указано в **таблице 5**. Дополнительное последующее наблюдение после 48 недели может быть проведено в случае любых продолжающихся реакций в месте инъекции.

(15) Клинические лабораторные исследования безопасности. Все требуемые протоколом лабораторные исследования, как определено в **таблице 5**, должны проводиться в соответствии с лабораторным руководством и в центральной лаборатории при визитах, указанных в **таблице 5**. Аномальные результаты лабораторных исследований, связанные с основным заболеванием, не считаются клинически значимыми, если только исследователь не сочтет их более серьезными, чем ожидалось для состояния субъекта. Все лабораторные тесты, значения которых считаются клинически значимо ненормальными во время участия в исследовании, следует повторять как можно скорее (предпочтительно в течение 24-48 часов) до тех пор, пока значения не вернуться к норме или исходному уровню или не перестанут считаться клинически значимыми исследователем или медицинским монитором. Иллюстративные клинические лабораторные исследования показаны в **таблице 6**.

Таблица 6: Клинические лабораторные тесты

Иммунология	
ANA	Анти-SSA
Анти-дцДНК	Анти-SSB
Антитело к антигену Смита	С3 и С4
Анти-РНП	Ревматоидный фактор
Гематологический анализ и коагулограмма	
Гемоглобин	PT/INR и PTT
Гематокрит	Количество эритроцитов
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	Количество ретикулоцитов
Средний корпускулярный объем	Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы
Количество тромбоцитов	
Анализы на беременность	
Анализ мочи на β -ХГЧ с помощью тест-	ФСГ

полоски	
Другие лабораторные исследования	
HbA1c Hs-CRP Липиды (TC, TG, HDL-C, и LDL-C)	пДК IgG, IgA, и IgM в сыворотке
Биохимический анализ сыворотки	
Альбумин АЛТ ЩФ АСТ Бикарбонат Азот мочевины крови Кальций Хлорид Креатинкиназа	Креатинин pCKФ GGT Глюкоза Калий Натрий Общий билирубин Общий белок
Анализ сыворотки на вирусы	
HbсAb (автоматическое ДНК-тестирование при положительном тесте выделенных образцов на коровый антиген вируса гепатита В)	
Анализ мочи	
Тест-полоска Внешний вид Билирубин Кровь Цвет Эпителиальные клетки Глюкоза Кетоны	Лейкоцитарная эстераза pH Белок Удельный вес Микроскопия, включая лейкоциты/HPF, эритроциты/HPF и цилиндры Креатинин и белок мочи; соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи
ЩФ=щелочная фосфатаза; АЛТ=аланинаминотрансфераза; ANA=антиядерные антитела; АСТ=аспартатаминотрансфераза; β-ХГЧ=бета-хорионический гонадотропин человека; С=комплемент; дцДНК=двухцепочечная ДНК; pCKФ=расчетная скорость клубочковой фильтрации;	

ФСТ=фолликулостимулирующий гормон; GGT=гамма-глутамилтрансфераза;
 HbA1c=гликозилированный гемоглобин; HbсAb=антитело к коровому антигену
 гепатита В; ЛПВП-Х=липопротеины высокой плотности-холестерин; HIV =вирус
 иммунодефицита человека; НРФ=поле зрения под большим увеличением; hs-
 CRP=высокочувствительный С-реактивный белок; Ig=иммуноглобулин;
 INR=международное нормализованное соотношение; ЛПНП-Х=липопротеины
 низкой плотности-холестерин; пДК=плазмоцитоподобная дендритная клетка;
 РТ=протромбиновое время; РТТ=частичное тромбопластиновое время;
 RBC=Красная кровяная клетка; РНП=рибонуклеопротеин; SSA=связанное с
 синдромом Шегрена антитело А; SSB=связанное с синдромом Шегрена антитело В;
 ТС=общий холестерин; ТГ=триглицериды; UPCr=соотношение белок: креатинин в
 моче; WBC=лейкоциты

ДНК-тестирование на гепатит В (автоматическое ДНК-тестирование) будет продолжаться проводиться каждые 12 недель, если у субъекта будет положительный тест выделенных образцов на коровый антиген вируса гепатита В в рамках RECAST SLE. Применение ИП прекращается, если подтверждается, что уровни ДНК вируса гепатита В у субъекта превышают нижний предел количественного определения, установленный центральной лабораторией.

Фармакокинетика. Сыворотку для ФК анализа собирают во время визитов, указанных в таблице 4, и анализируют с использованием валидированного биоаналитического метода.

Фармакодинамика. Цельную кровь собирают для оценки уровней пДК методом проточной цитометрии во время визитов, указанных в таблице 4. Даксидилимаб связывается с IL7 на поверхности пДК, что приводит к рекрутированию макрофагов и NK-клеток, вызывая тем самым апоптоз и уменьшение количества пДК.

Оценка биомаркеров. Цельную кровь собирают и перерабатывают в сыворотку, плазму и мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) в моменты времени, указанные в таблице 4. Образцы собираются для оценки IFN α (сыворотка) и белка А устойчивости к миксовирусам (цельная кровь). Следующие дополнительные образцы собираются и оцениваются на наличие поисковых биомаркеров, связанных с механизмом действия даксидилимаба или активностью заболевания СКВ: сыворотка (например, профили аутоантител, профили цитокинов/хемокинов и другие белки или факторы, связанные с путями заболевания СКВ), плазма (например, продукты распада комплемента), транскриптомика цельной крови (например, сигнатура генов IFN или гены, ассоциированные с активностью заболевания), РВМС (например, частоты и/или экспрессия генов для популяций иммунных клеток).

Оценки иммуногенности. Сыворотку для анализа ADA для оценки иммуногенности собирают во время визитов, указанных в таблице 4, и оценивают с использованием

валидированного иммуноанализа. Образцы сыворотки проверяют на наличие антител, связывающихся с даксдилимабом, и регистрируют титр для подтвержденных положительных образцов. Для дальнейшей характеристики иммуногенности даксдилимаба могут быть проведены другие анализы. Антитела могут быть дополнительно охарактеризованы и/или оценены на предмет их способности нейтрализовать активность даксдилимаба.

(16) Анализы на беременность. Тесты на беременность по моче проводятся у женщин с детородным потенциалом во время лечения и последующего наблюдения в исследовательском центре с использованием тест-полоски, как указано в **таблице 5**.

(17) Оценка качества жизни. Качество жизни и фармакоэкономическая оценка проводятся во время визитов, указанных в **таблице 5**.

(18) Общая оценка пациентом. Субъекты заполняют опросник по общей оценке пациентом (PtGA). PtGA представляет собой вопрос, состоящий из одного пункта, в котором рассматриваются все способы, с помощью которых болезнь и состояние здоровья могут повлиять на субъекта в данный момент. При ответе на этот вопрос субъект должен учитывать предыдущую неделю. Ответы варьируются от «очень хорошо» до «очень плохо» по визуально-аналоговой шкале длиной 100 мм.

(19) Шкала оценки общего впечатления пациента об изменении состояния. Шкала оценки общего впечатления пациента об изменении состояния представляет собой шкалу самооценки, в которой субъекта просят описать изменения в ограничениях активности, симптомах, эмоциях и общем качестве жизни, связанные с состоянием субъекта, по следующей шкале: 1 (очень сильное улучшение), 2 (значительно улучшилось), 3 (минимально улучшилось), 4 (без изменений), 5 (минимально хуже), 6 (значительно хуже) и 7 (очень сильное улучшение).

(20) Опросник по качеству жизни при волчанке. Опросник по качеству жизни при волчанке (LupusQoL) представляет собой показатель качества жизни, связанный со здоровьем, специфичный для СКВ, из 34 пунктов. Инструмент состоит из 8 доменов (физическое здоровье [8 вопросов], боль [3 вопроса], планирование [3 пункта], интимные отношения [2 пункта], нагрузка на других [3 пункта], эмоциональное здоровье [6 пунктов], ощущение своего тела [5 предметов] и усталость [4 пункта]).

Пример 3. Открытое, экспериментальное исследование фаза 2а даксдилимаба для лечения очаговой алопеции средней и тяжелой степени тяжести

Это многоцентровое открытое экспериментальное исследование фазы 2а для оценки предварительной эффективности, безопасности, переносимости, ФК и ФД даксдилимаба у пациентов с очаговой алопецией средней и тяжелой степени тяжести с $\geq 50\%$ и $\leq 95\%$ общего выпадения волос на коже головы по шкале SALT при скрининге и в 1 день. Субъекты имеют возраст от 18 до 65 лет (включительно), с текущим эпизодом выпадения волос продолжительностью не менее 3 месяцев, но менее 7 лет, а также с оценкой исследователя о том, что возобновление роста волос возможно, и на исходном уровне отсутствуют признаки активного возобновления роста волос, и отсутствует известная

история значительного возобновления роста в течение последних 6 месяцев. Приблизительно 30 субъектов включены в программу применения даксдилимаба в дозе 300 мг подкожно каждые 4 недели в течение 32 недель. Исследование будет включать период отбора продолжительностью до 30 дней с регистрацией в 1 день. Субъекты получают лечение даксдилимабом по 300 мг каждые 4 недели до 32 недели. Оценка первичной конечной точки будет проведена во время визита на 24 неделе. На 24 неделе оценивают влияние лечения на уменьшение выпадения волос. Также оцениваются долгосрочная безопасность и продолжительность эффективности после периода лечения. За субъектами, которые преждевременно прекратили применение препарата, наблюдают в течение 48 недель, если только субъекты не отзовут согласие на участие в исследовании или если они выбывают из-под последующего наблюдения. Любому субъекту, который преждевременно прекращает участие в исследовании и не планирует участвовать в периоде последующего наблюдения после лечения, предлагается пройти визит для досрочного прекращения исследования (ЕТ).

Для запланированных визитов в исследовательские центры субъекты будут приходить в исследовательские центры 14 раз: скрининг, 1 день, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 и 48 недели (визит досрочного прекращения участия в исследовании [ЕТ]).

Эффективность оценивают по шкале SALT, шкале ALODEX, Measure for Eyebrow Hair Loss™ ClinRO и Measure for Eyelash Hair Loss™ ClinRO. Для оценки изменений в росте волос во время исследования также будут сделаны фотографии всей кожи головы у всех субъектов, а также бровей и ресниц у субъектов, у которых в начале исследования наблюдалось выпадение волос в этих областях.

У всех субъектов отбирают образцы крови для определения ФК, ФД и иммуногенности даксдилимаба.

Безопасность оценивается путем регистрации НЯ, СНЯ, ПОНЯ, проведения оценки переносимости в месте инъекции, регистрации основных показателей жизнедеятельности, проведения физикального обследования и ЭКГ, а также оценки результатов клинических лабораторных исследований

Всего в ходе исследования даксдилимаб будут получать до 30 субъектов. Размер выборки определялся необходимостью оценить потенциальную эффективность, безопасность и переносимость, а также ФК/ФД. Примерная схема исследования показана на **Фиг. 1**.

Лечение

Исследование включало п/к введение даксдилимаба в дозе 300 мг (две инъекции по 1,5 мл) каждые 4 недели в течение 32 недель. В 1 день и на 4 неделю субъекты будут оставаться под наблюдением в течение по меньшей мере 1 часа после введения ИП. ИП предоставлен спонсором. Более подробную информацию можно найти в **таблице 7**.

Таблица 7: Лечение

	Продукт
Название продукта	Даксдилимаб

Величина(-ы) единичной дозы/уровень (уровни) дозировки	Доза в 300 мг вводится в виде 2×1,5 мл п/к инъекций.
Путь введения	Подкожно, каждые 4 недели в течение 32 недель (всего 9 доз)
Физическое описание	Лекарственный препарат поставляется в виде стерильного лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета.
Инструкции по введению дозы	Даксдилимаб должен назначаться персоналом клиники, обученным передовым методам п/к введения препаратов. Более подробно способ применения описан в руководстве по проведению исследования.

Условные сокращения: Q4W, один раз в 4 недели; п/к, подкожно.

Критерии включения

Все субъекты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании либо во время скрининга и визитов на 1 день, либо только во время одного из указанных визитов (скрининг или 1 день), как указано в критерии:

1. Письменное информированное согласие и любое требуемое на местном уровне разрешение (например, Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения в США), полученные от субъекта до выполнения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценки.

2. Взрослые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент информированного согласия.

3. Желание и возможность соблюдать предписанный протокол лечения и оценки на протяжении всего исследования.

4. Готовность поддерживать один и тот же стиль и цвет волос (например, средства для волос, процесс и время посещения парикмахера) в течение всего периода исследования.

5. Клинический диагноз очаговой алопеции средней и тяжелой степени определяется как наличие общего выпадения волос на коже головы $\geq 50\%$ и $\leq 95\%$ при скрининге и на момент включения в исследование (1 день), определяемом по шкале SALT.

6. Продолжительность текущего эпизода выпадения волос более 3 месяцев, но менее 7 лет на момент скрининга и 1 день, а также заключение исследователей о том, что возобновление роста волос возможно. Общая продолжительность с момента постановки диагноза очаговой алопеции может составлять ≥ 7 лет.

7. Никаких признаков активного возобновления роста на момент включения в исследование и никакой известной истории значительного возобновления роста, по мнению исследователя, за последние 6 месяцев.

8. Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат сывороточного теста на беременность при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче в 1 день.

9. Для женщин с детородным потенциалом, участвующих в любом половом акте, который может привести к беременности: субъект должен согласиться использовать высокоэффективный метод контрацепции, по крайней мере, за 4 недели до 1 дня и до по меньшей мере 6 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после последнего введения ИП или окончания исследования, в зависимости от того, что дольше, и воздерживаться от забора яйцеклеток/донорства яйцеклеток в течение этого периода. Высокоэффективные методы контрацепции включают гормональные контрацептивы (например, комбинированные пероральные контрацептивы, пластыри, вагинальные кольца, инъекции или имплантаты), внутриматочные средства или внутриматочные системы, вазэктомии партнера(-ов) (при условии, что его вазэктомия была выполнена за ≥ 4 месяцев до скрининга), перевязка маточных труб или методы двойной барьерной контрацепции (например, мужской презерватив с цервикальным колпачком, мужской презерватив с диафрагмой и мужской презерватив с противозачаточной губкой) в сочетании со спермицидом.

Примечание: В странах, где двойной барьерный метод не признается в качестве высокоэффективной контрацепции, этот вариант не следует рассматривать.

Примечание: Субъекты должны были принимать стабильную дозу гормональных контрацептивов в течение как минимум 4 недель до 1 дня.

Примечание: Приведенный выше список методов контрацепции не применяется к субъектам, которые воздерживаются в течение как минимум 4 недель до 1 дня и будут продолжать воздерживаться от вагинального полового акта на протяжении всего исследования и в течение как минимум 6 месяцев после последнего введения ИП или до окончания исследования, в зависимости от того, что дольше. Надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности клинического исследования и предпочтительного и обычного образа жизни субъекта. Периодическое воздержание (календарный, симптотермальный, постовульционный методы) недопустимо.

Примечание: Женщина без детородного потенциала определяется следующим образом:

Субъект женского пола, который перенес хирургическую стерилизацию (гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию или двустороннюю сальпингэктомию).

Субъекты женского пола, у которых менструация прекратилась не менее чем за 12 месяцев до скринингового визита без альтернативной медицинской причины, и анализ на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) подтверждает отсутствие детородного потенциала (подтверждающие уровни указаны в лабораторных референсных диапазонах).

10. Для субъектов-мужчин, участвующих в любом половом акте, который может привести к беременности, субъект должен согласиться использовать один из высокоэффективных методов контрацепции, перечисленных в критериях включения № 9, с

1 дня и до истечения как минимум 6 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после последнего введения ИП и должен согласиться воздерживаться от сдачи спермы в этот период. Если партнерша субъекта-мужчины использует какой-либо из перечисленных выше методов гормональной контрацепции, этот метод контрацепции должен использоваться партнершей-женщиной не менее чем за 4 недели до 1 дня и не менее чем через 6 месяцев после последнего введения даксидилимаба.

Критерии невключения:

Субъекты не имеют права на участие в исследовании, если они соответствуют любому из следующих критериев во время скрининговых визитов и/или визитов в 1 день, в зависимости от обстоятельств:

(1) Индивиды, участвующие в исследовании, их сотрудники или ближайшие члены семей таких лиц. (2) Любое клинически значимое состояние здоровья или отклонения физических/лабораторных/ЭКГ/основных показателей жизнедеятельности, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть субъекта неоправданному риску или помешать оценке ИП или интерпретации результатов исследования. (3) Аллергия, реакция гиперчувствительности или анафилаксия на любой компонент ИП или на предыдущую терапию моноклональными антителами (мкАт) или человеческим иммуноглобулином (Ig) в анамнезе. (4) Субъект подвергался чрезмерному воздействию солнца, планирует путешествие в солнечный регион или использовал солярий в течение 4 недель до дня 1 или не готов свести к минимуму естественное и искусственное воздействие солнечного света во время исследования. Если невозможно избежать пребывания на солнце, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и защитную одежду. (5) Самопроизвольный или искусственный аборт, рождение мертвого или живого плода менее чем за 4 недели до скрининга. (6) Кормящие грудью или беременные женщины или женщины, которые планируют забеременеть, в любое время с момента подписания ICF до 6 месяцев после получения последней дозы ИП или до окончания исследования, в зависимости от того, что дольше. (7) Злоупотребление наркотиками или алкоголем в анамнезе, что, по мнению исследователя, может повлиять на безопасность субъекта, соблюдение им графика визитов или помешать проведению других оценок в исследовании. (8) Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга или плановое хирургическое вмешательство, запланированное во время исследования. (9) Зарегистрированный в анамнезе первичный иммунодефицит или сопутствующее заболевание, такое как известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), положительный тест на ВИЧ-инфекцию, спленэктомия или любое другое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, значительно увеличивает предрасположенность субъекта к инфекции. (10) При скрининге любое из следующих показателей (тесты можно повторить один раз в течение одного и того же периода скрининга для подтверждения результатов до 1 дня):

Аспаратаминотрансфераза (АСТ) $\geq 2,5 \times$ верхнего предела нормы (ВПН)

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\geq 2,5 \times$ ВПН

Общий билирубин $\geq 1,5 \times$ ВПН (кроме случаев синдрома Жильбера)

Сывороточный иммуноглобулин G (IgG) ≤ 600 мг/дл (или ≤ 6 г/л)

Количество нейтрофилов ≤ 1000 /мкл (или $\leq 1,0 \times 10^9$ /л)

Количество тромбоцитов ≤ 50000 /мкл (или $\leq 50 \times 10^9$ /л)

Гемоглобин ≤ 8 г/дл (или ≤ 80 г/л)

Общее количество лимфоцитов ≤ 200 клеток/ мм^3

Скорость клубочковой фильтрации (Модификация диеты при заболеваниях почек [MDRD]) ≤ 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи (UPCr) ≥ 3 мг/мг

(11) Подтвержденный положительный результат серологического теста на гепатит В, определяемый как: Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к коровому антигену гепатита В (HBcAb или анти-HBc). (12) Положительный тест на антитела к вирусу гепатита С. (13) Активный туберкулез (ТБ) или положительный результат теста на туберкулез при скрининге. Субъектов проверяют на латентную туберкулезную инфекцию с помощью теста на очищенный туберкулопротеин (PPD) или теста QuantiFERON-TB Gold. Субъекты, у которых есть признаки латентной туберкулезной инфекции (либо PPD ≥ 5 мм с уплотнением, либо положительный тест QuantiFERON-TB Gold, независимо от статуса вакцинации БЦЖ, не будут допущены к участию в исследовании, если не будет документально подтверждена история соответствующего лечения активного туберкулеза или латентный туберкулез. Субъекты с неопределенным результатом теста могут повторить тест, но если повторный тест также является неопределенным, они исключаются. (14) Любая тяжелая инфекция, вызванная вирусами семейства вирусов герпеса (включая вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус [ЦМВ]) в любое время до 1 дня, включая, помимо прочего, диссеминированный герпес, герпесный энцефалит, недавний рецидив опоясывающего герпеса (определяется как 2 эпизода за последние 2 года) или офтальмогерпес. (15) Любая инфекция в виде опоясывающего герпеса, инфекции, вызванной ЦМВ или вирусом Эпштейна-Барра, которая не была полностью устранена за 12 недель до 1 дня. (16) Любое из следующего в течение 30 дней до подписания ICF и в течение 1 дня:

Клинически значимая активная инфекция, по мнению исследователя, в том числе продолжающаяся, и хроническая инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов (допускаются хронические инфекции ногтей). Примечание: Субъект с ограниченным рецидивом герпеса или генитального герпеса в период между подписью ICF и 1 днем может иметь право на участие на основании решения исследователя.

Любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными (в/в) противоинфекционными препаратами.

Субъект с документально подтвержденным положительным результатом теста на коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) может быть повторно обследован по меньшей мере через 2 недели после положительного теста, если у

субъекта нет симптомов, и по меньшей мере через 3 недели после разрешения симптоматической коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19).

(17) Оппортунистическая инфекция, требующая госпитализации или парентерального лечения противомикробными препаратами в течение 2 лет до 1 дня. (18) Любое острое заболевание или признаки клинически значимой активной инфекции, например, лихорадка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 100,5^{\circ}\text{F}$) в 1 день. (19) В анамнезе клинически значимое сердечное заболевание, включая нестабильную стенокардию; инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до 1 дня; хроническую сердечную недостаточность; аритмии, требующие активной терапии, за исключением клинически незначимых экстрасистол или незначительных нарушений проводимости; или наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ, если, по мнению исследователя, это увеличит риск для участников исследования. (20) В анамнезе злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в течение 5 лет до 1 дня, за исключением следующего:

Карцинома шейки матки *in situ*, лечение которой с очевидным успехом проводилось с использованием радикальной терапии за ≥ 12 месяцев до скрининга, или

Неметастатическая базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, лечение которой с очевидным успехом проводится с использованием радикальной терапии.

(21) Получение живой или живой аттенуированной вакцины в течение 8 недель до 1 дня или планирование получения живой или живой аттенуированной вакцины во время исследования и до 4 недель после последнего введения ИП. (22) Неживые и неживые аттенуированные вакцины против COVID-19 (например, вакцины на основе РНК, вакцины на основе белков и вакцины на основе нереплицирующихся вирусных векторов) не допускаются в течение 4 недель до 1 дня и в течение 2 недель до каждого визита исследования. (23) Субъект должен быть оценен на предмет эпидемиологического риска COVID-19 (т. е. недавнего контакта, проживания в условиях повышенного риска) и связанного со здоровьем риска тяжести заболевания COVID-19 на основе текущего понимания факторов риска тяжелого заболевания относительно индивидуального риска участия в исследовании. Субъекты, у которых есть COVID-19 или другая серьезная инфекция или, по мнению исследователя, могут подвергаться высокому риску COVID-19 или его осложнений, не должны быть включены в исследование. (24) Субъект, который сдал ≥ 50 мл крови или плазмы в течение 30 дней после скрининга или ≥ 499 мл крови или плазмы в течение 56 дней после скрининга (во время клинического исследования или при сдаче крови в банк крови) или который планирует сдать кровь или плазму во время его участия в исследовании или в течение 6 месяцев после последнего введения ИП, в зависимости от того, что дольше. (25) Трансфузия крови, эритроцитов, тромбоцитов или лечение с помощью плазмафереза или плазмообмена в течение 8 недель до 1 дня и в течение всего периода участия в исследовании.

Критерии не включения, связанные с заболеванием

(26) Активные формы других воспалительных заболеваний кожи или признаки других кожных заболеваний (например, псориаз, себорейный дерматит, волчанка) на

момент скрининга и в течение 1 дня, которые, по мнению исследователя, могут помешать проведению оценки очаговой алопеции и оценки показателей активности. (27) Наличие другой формы алопеции (кроме андрогенной алопеции). (28) В анамнезе выпадение волос по мужскому или женскому типу \geq стадии III по Гамильтону или \geq стадии II по Людвигу. (29) Пересадка волос в анамнезе или ее наличие. (30) Случаев микропигментации волосистой части головы в анамнезе или их наличие (примечание: микроблейдинг бровей разрешен).

Критерии для предварительной и сопутствующей терапии

(31) Применение стероидов (системных и внутриочаговых), антралина, квадратной кислоты, дифенилциклопрофенона (DPCP), динитрохлорбензола (DCNB), протопика, миноксидила или любых других лекарственных препаратов, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на возобновление роста волос в течение 4 недель после визита в 1 день. Разрешены интраназальные и ингаляционные кортикостероиды, также разрешены глазные и ушные капли, содержащие кортикостероиды. (32) Использование инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами, в течение последних 12 недель до 1 дня. (33) Местное медикаментозное лечение, которое может повлиять на очаговую алопецию, включая, помимо прочего, местные кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, противомикробные препараты, медицинские устройства в течение 2 недель после визита в 1 день. Применение местных кортикостероидов разрешено за пределами кожи головы, бровей и век. (34) Субъекты, которые ранее проходили лечение какой-либо истощающей В-клетки терапией биологическими препаратами (например, ритуксимабом, окрелизумабом или офатумумабом) или другой терапией, направленной на В-клеткиЮ (например, белимумабом) в течение 12 месяцев до 1 дня. (35) Субъекты, которые ранее получали терапию, ингибирующую пДК (например, анти-IL7, антитело к антигену 2 дендритных клеток крови [BDCA2]). (36) Недостаточный ответ на соответствующее исследование пероральных ингибиторов Янус-киназы (JAK). Предыдущее применение местных ингибиторов JAK допустимо, независимо от ответа. (37) Любые биологические или обычные средства, модифицирующие течение заболевания, (БМАРП), иммунодепрессанты (например, циклоспорин, метотрексат или азатиоприн), ингибиторы JAK, блокирующие интерферон (IFN) препараты или антипролиферативные средства, если была принята последняя доза: а. в течение 8 недель до 1 дня или b. 5 периодов полужизни для конкретного препарата (если он превышает 8 недель). (38) Субъект получил любой продаваемый или исследуемый биологический агент в течение 12 недель или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до 1 дня. (39) В настоящее время применяет небиологический ИП или устройство или применял их в течение 4 недель до 1 дня или в течение 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше. (40) Субъект получал любую фототерапию ультрафиолетом (УФ)-В (включая солярии), проходил лечение псораленом-УФ-А (ПУВА) или эксимерным лазером в течение 4 недель до 1 дня.

Сопутствующая терапия

Все лекарственные препараты (включая лекарственные средства, отпускаемые без

рецепта, витамины, растительные/натуральные продукты и антациды), принятые в течение 4 недель до скрининга и на протяжении всего исследования, должны быть зафиксированы. Кроме того, использование любых запрещенных лекарственных препаратов должно быть зафиксировано в течение срока, указанного в критериях невключения. В этом исследовании не разрешены никакие препараты резервной терапии или методы лечения.

Разрешенные виды терапии

Разрешены следующие виды терапии: Интраназальные кортикостероиды и ингаляционные кортикостероиды, глазные и ушные капли, содержащие кортикостероиды, солнцезащитные средства и защитная одежда разрешены, когда невозможно избежать пребывания на солнце, применение местных кортикостероидов разрешено за пределами кожи головы, бровей и век, неживые и неживые аттенуированные вакцины против COVID-19 (например, вакцины на основе РНК, вакцины на основе белков и вакцины на основе нереплицирующихся вирусных векторов) разрешены за ≥ 4 недели до 1 дня и за ≥ 2 недели до каждого визита исследования.

Запрещенные виды терапии или процедуры

Запрещенные виды терапии или процедуры приведены в **таблице 8**.

Таблица 8: Краткая информация о запрещенных лекарственных препаратах, продуктах и процедурах

Запрещенные лекарственные препараты, продукты и процедуры	Период отмытки перед первой дозой (1 день)
Любая терапия, ингибирующая пДК, (например, анти-IL7, анти-BDCA2).	Продолжительность жизни
Пересадка волос в анамнезе или ее наличие.	Продолжительность жизни
Микропигментация волосистой части головы (примечание: микроблейдинг бровей разрешен).	Продолжительность жизни
Любая истощающая В-клетки терапия биологическими препаратами (например, ритуксимабом, окрелизумабом или офатумумабом) или другая терапия, направленная на В-клетки, (например, белимумаб).	12 месяцев
Любой продаваемый или исследуемый биологический агент.	12 недель или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше
Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы.	12 недель

Трансфузия продуктов крови, эритроцитов, тромбоцитов или лечение с помощью плазмафереза или плазмообмена.	8 недель
Любой биологический или обычный БМАРП, иммунодепрессант (например, циклоспорин, метотрексат или азатиоприн), ингибитор JAK, средства, блокирующие интерферон, или антипролиферативные средства.	8 недель или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше
Живые и живые аттенуированные вакцины.	8 недель
Запрещенные лекарственные препараты, продукты и процедуры	Период отмытки перед первой дозой (1 день)
Небиологический исследуемый продукт или устройство.	4 недели или 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше
Неживые и неживые аттенуированные вакцины против COVID-19 (например, вакцины на основе РНК, вакцины на основе белков и вакцины на основе нереплицирующихся вирусных векторов).	За 4 недели до 1 дня и в течение 2 недель перед каждым визитом исследования
ПУВА-терапия, фототерапия УФ-В (включая солярии) или эксимерный лазер, чрезмерное пребывание на солнце или посещение соляриев.	4 недели
Стероиды (системные и внутриочаговые), антралин, квадратная кислота, DPCP, DCNB, протопик, миноксидил или любые другие лекарственные препараты, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на возобновление роста волос. Разрешены интраназальные и ингаляционные кортикостероиды, также разрешены глазные и ушные капли, содержащие кортикостероиды.	4 недели
Местное медикаментозное лечение, которое может повлиять на очаговую алопецию, включая, помимо прочего, местные кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина,	2 недели

противомикробные препараты, медицинские устройства. Применение местных кортикостероидов разрешено за пределами кожи головы, бровей и век.	
--	--

Анализ эффективности

Процентное изменение балла по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе суммируется с помощью описательной статистики. Все остальные конечные точки эффективности анализируются описательно с использованием сводной статистики для непрерывных конечных точек и распределения частоты для бинарных конечных точек.

Анализ безопасности

Частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, (НЯВЛ), серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (СНЯВЛ), и также представляющих особый интерес нежелательных явлений, ПОНЯ, обобщены по классу системы органов (SOC) и предпочтительному термину (PT) согласно Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности (MedDRA), а также по степени тяжести и по отношению к ИП. Другие параметры безопасности, включая, помимо прочего, лабораторные оценки и основные показатели жизнедеятельности, также будут приведены по мере необходимости.

Фармакодинамический и биомаркерный анализы

Наблюдаемое количество, а также изменение и процентное изменение по сравнению с исходным уровнем приводятся в описательной форме.

Фармакокинетический анализ

Концентрации в сыворотке крови описательно представлены по визитам. При необходимости могут быть проведены дополнительные ФК анализы, о которых сообщается отдельно от отчета о клиническом исследовании.

Антитела к лекарственному средству

Определяют уровень антител к лекарственному средству (ADA).

Планируемые анализы

Первичный анализ проводится, когда последний субъект завершил 24 неделю или отказывается от участия до запланированного визита на 24 неделе. Все доступные данные на момент окончания сбора данных (включая данные, собранные после 24 недели) включаются в первичный анализ. Окончательный анализ проводится после того, как все субъекты завершили исследование.

График проведения оценок

Описание процедур, которые необходимо выполнять при каждом визите, представлено в **таблице 9**. Если не указано иное, оценки, запланированные на 1 день, должны быть проведены до введения ИП. Рекомендуемый порядок проведения оценки исследования следующий, за исключением сбора образцов крови для анализа образцов сыворотки крови в отношении ADA к даксдилимабу и ФК, который должен быть выполнен до введения ИП во время визитов, указанных в **таблице 9**: Оценки исследователя, основные

показатели жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, медицинские фотографии и анализ крови.

Клиническая оценка очаговой алопеции проводится опытным и квалифицированным дерматологом (сертифицированным или эквивалентным ему) или другим уполномоченным лицом, имеющим соответствующую квалификацию и опыт.

Транскриптомика цельной крови		X	X		X			X		X	X			X	X
Проточная цитометрия DC	X	X	X		X			X		X	X			X	X
РВМС		X	X					X		X					
Процедура	Скрининг	Период лечения									Последующее наблюдение после окончания лечения				ET¹
		День 1	нед. 4	нед. 8	нед. 12	нед. 16	нед. 20	нед. 24	нед. 28	нед. 32 (EOT)	нед. 36	нед. 40	нед. 44	нед. 48	
Окно (дни)	(от -30 до - 1 дня)	-	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
Биомаркеры сыворотки	X	X	X		X			X		X	X			X	X
Биомаркеры в плазме	X	X	X		X			X		X	X			X	X
МХ в крови		X	X		X			X		X	X			X	X
Применение даксдилимаба ⁹		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
ФК даксдилимаба в сыворотке тестирование ¹⁰		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADA к даксдилимабу в		X	X	X	X			X			X			X	X

сыворотке ¹¹															
Переносимость местных инъекций ¹²		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Мониторинг сопутствующих лекарственных препаратов	Непрерывно														
Мониторинг нежелательных явлений (НЯ, СНЯ, и/или ПОНЯ)	Непрерывно														

Условные сокращения: ADA, антитела к лекарственному средству; НЯ, нежелательное явление; ПОНЯ, представляющее особый интерес нежелательное явление; анти-НВс, антитело к коровому антигену гепатита В; ALODEX, шкала густоты и степени алопеции; HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; ClinRO, исход, сообщаемый клиницистом; DC, дендритная клетка; ЭКГ, электрокардиограмма; EOT, окончание лечения; ET, досрочное прекращение участия в исследовании; HBcAb, антитело к коровому антигену гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IFN, интерферон; ИП, исследуемый продукт (даксидилимаб); МхА, белок А устойчивости к миксовирусам; РВМС, мононуклеарные клетки периферической крови; ФК, фармакокинетика; РРД, очищенный туберкулопротеин; Q4W, каждые 4 недели; СНЯ, серьезное нежелательное явление; SALT, шкала тяжести алопеции; п/к, подкожно; ТБ, туберкулез; нед., неделя; WOCBP, женщины с детородным потенциалом.

1 Субъекты, которые преждевременно прекратят применение препарата, вступят в период последующего наблюдения после лечения, который продлится 16 недель после получения последней дозы. Субъектам, не участвующим в периоде последующего наблюдения после лечения, предлагается провести визит ЕТ.

2 Проводится целенаправленное физикальное обследование.

3 Основные показатели жизнедеятельности включают частоту сердечных сокращений, артериальное давление, температуру и частоту дыхания. Основные показатели жизнедеятельности оценивают перед введением дозы в течение периода лечения.

4 Лабораторные исследования проводят перед введением дозы в течение периода лечения.

5 ЭКГ в 12 отведениях необходимо сделать перед введением дозы в течение периода лечения.

6 Для WOCBP будет проводиться тест на беременность в сыворотке крови при скрининге и тесты на беременность в моче во время других визитов.

7 Результаты анализа высвобождения IFN-гамма (т. е. QuantiFERON-TB Gold, проведенного в течение 12 недель после скринингового визита (если таковые имеются) приемлемы, при условии, что нет оснований подозревать какое-либо повторное заражение. Если используется PPD, второй визит необходим только для определения PPD.

8 Для всех субъектов делаются медицинские фотографии волосистой части головы, а для субъектов с выпадением волос в областях бровей и ресниц на момент включения в исследование.

9 Субъекты будут получать даксидилимаб в дозе 300 мг п/к в 1 день, а затем каждые 4 недели до 32 недели. Все введения ИП осуществляются в клиническом центре персоналом исследования. В 1 день и на 4 неделю субъекты будут оставаться под наблюдением в течение по меньшей мере 1 часа после введения ИП.

Процедура	Скрининг	Период лечения									Последующее наблюдение после окончания лечения				ЕТ ¹
		День 1	нед. 4	нед. 8	нед. 12	нед. 16	нед. 20	нед. 24	нед. 28	нед. 32 (ЕОТ)	нед. 36	нед. 40	нед. 44	нед. 48	
Окно (дни)	(от -30 до -1 дня)	-	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-

10 ФК даксидилимаба в сыворотке определяют на 1 день в следующий момент времени: Через 2 часа (±5 минут) после получения дозы. Образцы для ФК берутся перед

введением дозы на 4-32 неделях и в любое время во время визита в рамках исследования на 36-48 неделях.

11 Сбор образцов крови для анализа ADA к даксдилимабу в сыворотке должен проводиться до введения ИП при всех соответствующих визитах.

12 Оценка переносимости местных инъекций, включая реакции в месте инъекции, проводится примерно через 30 минут после инъекции (можно проводить в любое время на 36 неделе, поскольку даксдилимаб не назначается). Дополнительное последующее наблюдение после 36 недели может быть проведено в случае любых продолжающихся реакций в месте инъекции.

Эффективность оценивают по шкале SALT, шкале ALODEX, Measure for Eyebrow Hair Loss™ ClinRO (исход, сообщаемый клиницистом) и Measure for Eyelash Hair Loss™ ClinRO. Для оценки изменений в росте волос во время исследования также будут сделаны фотографии всей кожи головы у всех субъектов, а также бровей и ресниц у субъектов, у которых в начале исследования наблюдалось выпадение волос в этих областях.

У всех субъектов отбирают образцы крови для определения ФК, ФД и иммуногенности даксдилимаба.

Цели и конечные точки исследования представлены в **таблице 10**.

Таблица 10: Цели и конечные точки.

Первичная цель	Конечный критерий оценки эффективности
Оценить влияние даксдилимаба на снижение выпадения волос на 24 неделе у пациентов с очаговой алопецией.	Процентное изменение балла по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе.
Вторичные цели	Конечные точки эффективности
Оценить влияние даксдилимаба на снижение выпадения волос через 9 месяцев лечения у пациентов с очаговой алопецией.	Процентное изменение балла по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем на 12-20 неделе; 28-36. Доля субъектов, достигших снижения балла по шкале SALT на $\geq 50\%$ от исходного уровня на 12-36 неделе. Доля субъектов с абсолютным баллом по шкале SALT $\leq 10, 20, 30, 50$ на 12-36 неделях.
Оценить влияние продолжительности лечения даксдилимабом на снижение выпадения волос у пациентов с очаговой	Процентное изменение балла по шкале SALT по сравнению с исходным уровнем на 40-48 неделе. Доля субъектов, достигших снижения балла по шкале SALT на $\geq 50\%$ от исходного уровня на 40-48 неделе. Доля субъектов с абсолютным баллом по шкале SALT $\leq 10, 20, 30, 50$ на 40-48 неделях.

алопецией.	
ФК/ФД/Иммуногенность Цели	Конечные точки ФК/ФД/иммуногенности
Охарактеризовать ФК, ФД и иммуногенность даксдилимаба.	Концентрации даксдилимаба. Изменение по сравнению с исходным уровнем в пДК. Уровень ADA.
Цели безопасности	Конечные точки безопасности
Оценить безопасность и переносимость даксдилимаба.	• Частота возникновения НЯ, СНЯ и ПОНЯ.
Поисковые цели	Конечные точки эффективности
Оценить влияние даксдилимаба на снижение выпадения ресниц и бровей у пациентов с очаговой алопецией.	Изменение по сравнению с исходным значением по ClinRO по выпадению волос на бровях при каждом визите. Изменение по сравнению с исходным значением по ClinRO по выпадению волос на ресницах при каждом визите. Доля субъектов, достигших 0 или 1 балла по шкале Measure for Eyebrow Hair Loss ClinRO (полный охват или минимальные проплешины) с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем при каждом визите (среди пациентов с исходным баллом ≥ 2 [от значительных проплешин до отсутствия заметных волос]). Доля субъектов 0 или 1 балла по шкале ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss (полный охват или минимальные проплешины) с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем при каждом визите (среди пациентов с исходным баллом ≥ 2 [от значительных проплешин до отсутствия заметных волос]). Изменение балла по шкале ALODEX по сравнению с исходным уровнем при каждом визите.
ФД цель	ФД конечная точка
Охарактеризовать ФД даксдилимаба.	• Изменение биомаркеров крови по сравнению с исходным уровнем.

Условные сокращения: ОА, очаговая алопеция; ADA, антитело к лекарственному средству; НЯ, нежелательное явление; ПОНЯ, представляющее особый интерес нежелательное явление; ALODEX, шкала густоты и степени алопеции; ClinRO, исход,

сообщаемый клиницистом; ФД, фармакодинамика; пДК, плазмоцитоидная дендритная клетка; ФК, фармакокинетика; СНЯ, серьезное нежелательное явление; SALT, шкала тяжести алопеции.

Шкала тяжести алопеции (SALT)

Для участия у субъекта должна быть очаговая алопеция от умеренной до тяжелой степени, что оценивается по шкале $SALT \geq 50$ и ≤ 95 при скрининге и на момент включения в исследование (1 день). Шкала SALT представляет собой инструмент для определения степени выпадения волос на основе процентной доли площади поверхности кожи головы, пораженной очаговой алопеции, на макушке, спине и каждой стороне кожи головы. Исследователь определит процент выпадения волос на голове в каждом квадранте, умножит это значение на общую площадь кожи головы, ограниченную этим квадрантом, и суммирует полученные числа для каждого квадранта, чтобы получить общий процент выпадения волос на голове с максимальным баллом 100. Инструмент для оценки SALT представлен на **Фиг. 2**.

Густота и степень алопеции (ALODEX)

Шкала ALODEX объединяет как степень, так и густоту волос в общий процент выпадения волос на коже головы. Шкала плотности от 0 до 10 соответствует проценту терминального выпадения волос, где 100% выпадение волос равно 10, 90% равно 9, 80% равно 8, 70% равно 7, 60% равно 6, 50% равно 5, 40% равно 4, 30% равно 3, 20% равно 2, 10% равно 1 и отсутствие выпадения волос равно 0. Значения плотности на каждой из 1% участков кожи головы в каждом квадранте суммируются и делятся на максимальную степень выпадения волос (10), чтобы получить процент выпадения волос для этого квадранта. Затем баллы в каждом квадранте суммируются для получения балла по шкале ALODEX. Оценка ALODEX представлена на **Фиг. 3**.

Исходы, сообщаемые клиницистом, (ClinRO) при выпадении волос на бровях и ресницах

Measure for Eyebrow Hair Loss™ ClinRO и Measure for Eyelash Hair Loss™ ClinRO состоят из отдельных пунктов, 4-балльной лайкертовской шкалы ответа для оценки возрастающей тяжести для каждого показателя ClinRO. Результаты ClinRO представлены на **Фиг. 4**.

Медицинская фотография

Медицинские фотографии всей кожи головы для всех субъектов, а также бровей и ресниц для субъектов, у которых исходно наблюдалось выпадение волос в этих областях, выполняются во время визитов, указанных в **таблице 9**. При каждом визите для каждой фотографии необходимо использовать одну и ту же камеру, одинаковое увеличение и одни и те же настройки, чтобы получить сопоставимые снимки.

Фармакокинетика

Образцы крови отбирают для анализа концентраций даксидилимаба у всех субъектов, получивших ≥ 1 дозу даксидилимаба через 2 часа (± 5 минут) после введения дозы в 1 день и перед введением дозы при всех других визитах, указанных в **таблице 9**.

Фармакодинамика

Образцы крови отбирают для ФД анализа даксидилимаба во время визитов и в моменты времени, указанные в **таблице 9**. ФД анализ даксидилимаба будет включать, помимо прочего, оценку транскриптомики цельной крови (например, сигнатуру генов IFN), проточную цитометрию пДК, РВМС (например, уровни других циркулирующих клеток), биомаркеры сыворотки и плазмы и МхА в крови.

Иммуногенность

Образцы крови отбирают для анализа ADA к даксидилимабу в сыворотке.

Основные показатели жизнедеятельности

Следующие основные показатели жизнедеятельности регистрируются во время визитов, указанных в **таблице 9**, когда субъект находится в положении сидя или лежа на спине, после спокойного сидения в течение по меньшей мере 5 минут: систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), пульс (уд/мин), температура тела (°C) и частоту дыхания (вдохов в минуту). Для расчета ИМТ собираются данные о массе (кг) и росте (см), которые регистрируются во время визитов, указанных в **таблице 9**. Рост будет зафиксирован только один раз во время скринингового визита, и то же значение будет использоваться для расчета ИМТ во время других визитов.

Физикальное обследование

Следующие объекты/системы будут как минимум включены в целенаправленное физикальное обследование, которое проводится во время визитов, указанных в **таблице 9**: (1) внешний вид пациента; (2) дерматологическое обследование (кроме очаговой алопеции); (3) голова, глаза, уши, нос, горло (HEENT); (4) дыхательная система; (5) сердечно-сосудистая система; (6) брюшная полость; (7) неврологическое обследование; (8) опорно-двигательный аппарат; и (9) лимфатическая система.

Клинические лабораторные тесты

Лабораторные исследования проводятся во время визитов, указанных в **таблице 9**. Тесты будут включать анализ мочи, гематологическое исследование с лейкоцитарной формулой, стандартную биохимическую панель (биохимический анализ включает тесты на функцию печени) и сывороточный тест на беременность (скрининг) для женщин с детородным потенциалом (WOCBP). При визите, указанном в **таблице 9**, проводят тест мочи на беременность на WOCBP (проводится в исследовательском центре). Конкретные тесты этих панелей перечислены в **таблице 11**.

Таблица 11: Клинические лабораторные исследования

Лабораторные исследования	Включенные исследования
Гематологический анализ	НСТ, Hg, MCH, MCHC, MCV, MPV, PLT, RBC, WBC и лейкоцитарные формулы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы в относительном и абсолютном выражении)

Биохимический анализ	Альбумин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, бикарбонат, кальций, хлорид, креатинин (ферментативный), GGT, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), глюкоза случайная, ЛДГ, магний, калий, натрий, общий билирубин (включая прямой и непрямой), триглицериды, мочевины (содержание азота мочевины в крови), мочевины, мочевая кислота
Анализ мочи	Тест-полоска и микроскопический анализ (по необходимости) Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи
Анализ мочи на беременность	Для женщин с детородным потенциалом (при каждом визите, кроме скрининга)
Лабораторные исследования необходимы только при скрининге	Уровни ФСГ у женщин, у которых было прекращение менструаций в течение как минимум 12 месяцев до скринингового визита без альтернативной медицинской причины Сывороточные IgG (скрининг). β -ХГЧ для женщин с детородным потенциалом (скрининг) Тест на туберкулез (PPD или QuantiFERON-TB Gold) Серология (HBV [HBsAg, HBcAb или анти-HBc], HCV, ВИЧ)

Условные сокращения: АЛТ, аланинаминотрансфераза; анти-HBc, антитело к коровому антигену гепатита В; АСТ, аспартатаминотрансфераза; β -ХГЧ, β -хорионический гонадотропин человека; BUN, содержание азота мочевины в крови; ФСГ, фолликулостимулирующий гормон; GGT, гамма-глутамилтрансфераза; HBcAb, антитела к коровому антигену гепатита В; HBsAg, поверхностные антигены гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HBcAb, антитело к коровому антигену гепатита В; HCT, гематокрит; HCV, вирус гепатита С; Hgb, гемоглобин; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ЛДГ, лактатдегидрогеназа; MCH, средний корпускулярный гемоглобин; MCHC, средняя концентрация корпускулярного гемоглобина; MCV, средний корпускулярный объем; MDRD, модификация диеты при заболеваниях почек; MPV, средний объем тромбоцитов; PLT, тромбоциты; PPD, очищенный туберкулопротеин; RBC, эритроциты (количество); UPCR, соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи; WBC, лейкоциты (количество).

Электрокардиограмма

ЭКГ в двенадцати отведениях выполняют в качестве оценки безопасности во время визитов, указанных в **таблице 4**. Клинически значимые результаты ЭКГ должны привести к исключению субъекта из участия в исследовании. Любое клинически значимое значение указывается как НЯ.

Оценка переносимости местных инъекций

Оценка переносимости местных инъекций экспертом проводится примерно через 30 минут после введения дозы (может проводиться в любое время на 36 неделе, поскольку даксидилимаб не вводится) во время визитов, указанных в **таблице 9**. Исследователь или его уполномоченное лицо оценит места инъекций во время этих визитов, задокументирует наличие или отсутствие местной непереносимости/реакций в месте инъекции и зарегистрирует НЯ в случае местной непереносимости в месте инъекции. Дополнительное последующее наблюдение после 36 недели может быть проведено в случае любых продолжающихся реакций в месте инъекции.

Нежелательные явления

Нежелательное явление (НЯ) представляет собой любое нежелательное медицинское происшествие у субъекта, которому вводят фармацевтический препарат, и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением. Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая отклонения от нормы лабораторных показателей), симптом или заболевание, временно связанное с применением даксидилимаба, независимо от того, считается ли оно связанным с даксидилимабом или нет. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения, (НЯВЛ) - это любое состояние, которое отсутствовало до начала лечения даксидилимабом, но появилось после лечения, присутствовало в начале лечения, но ухудшилось во время лечения, или присутствовало в начале лечения, но разрешилось, а затем вновь возникло во время лечения (независимо от интенсивности НЯ на момент начала лечения). Серьезное нежелательное явление (НЯ) или реакция - это любое нежелательное явление, которое при любой дозе приводит к следующим последствиям: к смерти, угрожает жизни, требует госпитализации в стационар или продления периода госпитализации, приводит к стойким или значительным нарушениям функций/потере трудоспособности и/или является врожденной аномалией/врожденным дефектом. Используются рекомендации, изложенные в «Общих терминологических критериях нежелательных явлений» (СТСАЕ).

Прекращение лечения

Отдельный субъект не будет получать в дальнейшем даксидилимаб, если у субъекта возникнет любое из следующего:

Применение любых лекарственных средств, эффективность которых была доказана в отношении лечения очаговой алопеции

Аллергическая реакция СТСАЕ 3 степени или выше на даксидилимаб

Инфекция 3 степени или выше по СТСАЕ, которая считается связанной с даксидилимабом

Другие НЯ, которые, по мнению исследователя и/или спонсора, или медицинского монитора, являются противопоказаниями к дальнейшему введению препарата.

Отзыв согласия на дальнейшее лечение даксидилимабом

Установлено, что субъект соответствует одному или более критериям исключения или не соответствует всем критериям включения для участия в исследовании, и существует

потенциальный риск безопасности, связанный с продолжением лечения, выявленный после консультации с медицинским монитором.

Беременность или решение забеременеть.

Любое из следующих нарушений функции печени:

– АЛТ или АСТ $\geq 8 \times$ ВПН.

– АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН более 2 недель.

– АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН и общий билирубин $\geq 2 \times$ ВПН.

– АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН с появлением утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи, и/или эозинофилии ($\geq 5\%$).

Пример 4. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба для лечения активного пролиферативного волчаночного нефрита

Для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) проводится многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2. Целевой группой являются взрослые в возрасте от ≥ 18 до ≤ 80 лет, у которых подтвержден активный и пролиферативный волчаночный нефрит (ВН). Максимальная продолжительность исследования на одного субъекта составляет примерно 116 недель, включая примерно 4 недели (дни от -28 до -1) периода скрининга, 104 недели периода лечения, 8 недель (12 недель после последнего применения исследуемого лечения на 100 неделе) периода последующего наблюдения для оценки безопасности (SFU).

Цели и конечные точки

Основная цель представляет собой оценку эффективности даксидилимаба в сочетании со стандартной терапией по сравнению с плацебо в сочетании с стандартной терапией у пациентов с активным пролиферативным ВН. Основная цель определяется по следующим критериям: доля субъектов, достигших CRR на 48 неделе и сохранившихся до 52 недели. CRR определяется как соответствие всем следующим критериям: (i) pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или не хуже, чем на 15% ниже исходного уровня; (ii) 24-часовой показатель UPCR $\leq 0,5$ мг/мг; и (iii) до оценки не прекращалось применение исследуемого лечения или применение ограничивающих лекарственных препаратов сверх разрешенного протоколом порога.

Вторичная цель представляет собой ORR (определяемую как CRR плюс PRR) при применении даксидилимаба по сравнению с плацебо у пациентов с активным пролиферативным ВН. Вторичная цель определяется по следующим критериям: доля субъектов, достигших ORR на 48 неделе и сохранившихся до 52 недели. PRR определяется как соответствие всем следующим критериям: (i) pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или не хуже, чем на 15% ниже исходного уровня; (ii) улучшение 24-часового UPC для субъектов с исходным уровнем UPCr $\leq 3,0$ мг/мг: $< 1,0$ мг/мг и для субъектов с исходным уровнем UPCr $> 3,0$ мг/мг: улучшение на $> 50\%$ по сравнению с исходным уровнем и $\leq 3,0$ мг/мг; и (iii) до оценки не прекращалось применение исследуемого лечения или применение ограничивающих лекарственных препаратов сверх разрешенного протоколом порога.

Другие вторичные цели исследования заключаются в следующем:

Оценить изменение рСКФ по сравнению с исходным уровнем при применении дакдилимаба по сравнению с плацебо у субъектов с активным пролиферативным ВН.

Изменение рСКФ по сравнению с исходным уровнем на 52 неделе.

Оценить возможность улучшения требований к дозам пероральных кортикостероидов (ОС) с помощью дакдилимаба по сравнению с плацебо у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Доля субъектов, способных снизить дозу ОС до $\leq 2,5$ мг/день в преднизолоновом эквиваленте к 24 неделе и поддерживать эту дозу до 52 недели.

Устойчивое снижение дозы ОС:

Эквивалентная преднизолону доза $\leq 2,5$ мг/день к 24 неделе и не превышающая эту дозу до 52 недели, и

До оценки не прекращалось применение исследуемого лечения или применение ограничивающих лекарственных препаратов сверх разрешенного протоколом порога.

Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) и иммуногенность дакдилимаба у пациентов с активным пролиферативным ВН

Концентрация дакдилимаба в сыворотке.

Уровень антител к лекарственному средству (ADA), направленных против дакдилимаба, и титр ADA на протяжении всего исследования.

Оценить безопасность и переносимость дакдилимаба в сочетании со стандартной терапией у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, (НЯВЛ).

Частота возникновения серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, (СНЯВЛ).

Частота возникновения представляющих особый интерес НЯ (ПОНЯ): реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, тяжелую (степень 3 или выше) вирусную инфекцию/реактивацию, опоясывающий герпес, оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования (кроме немеланомного рака кожи).

Поисковые цели и конечные точки исследования заключаются в следующем:

оценить влияние дакдилимаба по сравнению с плацебо на показатели активности заболевания ВН у субъектов с активным пролиферативным ВН. Поисковые конечные точки приведены ниже:

Доля субъектов, соответствующих альтернативной CRR (aCRR) на 52 неделе. aCRR определяется как соответствие всем следующим критериям:

рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или не хуже, чем на 15% ниже исходного уровня

24-часовой показатель UPCR $< 0,5$ мг/мг^a

Неактивный осадок мочи (определяется как < 10 эритроцитов [RBC]/ поле зрения под большим увеличением [hpf])

До оценки не прекращалось применение исследуемого лечения или применение ограничивающих лекарственных препаратов сверх разрешенного протоколом порога.

Доля субъектов, достигших почечного ответа (CRR, ORR, aCRR) с течением времени.

Изменение относительно исходного уровня в UPCR с течением времени.

Изменение относительно исходного уровня в pСКФ с течением времени.

Доля субъектов с pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или не хуже, чем на 15% ниже исходного уровня с течением времени.

Время достижения почечного ответа (CRR, ORR, aCRR) сохранялось до 52 недели.

Время достижения почечного ответа (CRR, ORR, aCRR), сохраняющегося до 52 недели, и уменьшение дозы OCS до $\leq 2,5$ мг/день в преднизолоновом эквиваленте к 24 неделе и сохранение ее до 52 недели.

Оценить время до первого обострения почечной недостаточности у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Время от достижения PRR или CRR сохранялось по крайней мере в течение одного последующего визита к первому обострению волчаночного нефрита в течение 1 года. Обострение волчаночного нефрита определяется как увеличение соотношения белок/креатинин в разовой порции мочи и/или снижение функции почек, связанное с активным ВН у субъектов, которые достигли PRR или CRR и затем поддерживали ее в течение как минимум одного последующего визита. Обострения характеризуются как протеинурические или нефритические.

Протеинурическое обострение:

(1) снижение pСКФ на $\leq 20\%$.

(2) У субъектов, достигших CRR: Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи

(3) 1,0 мг/мг в двух пробах мочи, полученных с интервалом не менее 2 недель.

(4) У субъектов, достигших PRR: Увеличение соотношения белок/креатинин в разовой порции мочи на $> 50\%$ по сравнению со средним значением двух последних измерений при соблюдении критериев PRR и соотношения белок/креатинин в разовой порции мочи $> 2,0$ мг/мг в двух образцах мочи, полученных с интервалом не менее 2 недель.

Нефритическое обострение: Снижение pСКФ на $\geq 20\%$ по сравнению со средним показателем за два предыдущих визита, не объясняемое изменением сопутствующих заболеваний или сопутствующим применением лекарственных препаратов. Снижение pСКФ должно быть подтверждено как минимум в двух образцах с интервалом не менее 5 дней после уточнения или исключения причин, не связанных с системной красной волчанкой (СКВ). Одно измерение допустимо, если оно приводит к увеличению дозы OCS или проведению иммуносупрессивной терапии.

Оценить влияние даксидилимаба по сравнению с плацебо на активность СКВ и вызванные ее повреждения у субъектов с активным пролиферативным ВН.

Изменение с течением времени баллов по индексу активности СКВ 2000 (SLEDAI-2K).

Изменение с течением времени непочечных компонентов оценки SLEDAI-2K.

Изменение с течением времени в баллах по индексу повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии (SLICC/ACR) (SDI).

Изменение с течением времени балла по индексу токсичности глюкокортикоидов (GTI).

Оценить изменение по сравнению с исходным уровнем в оценке исходов, сообщаемых пациентом, для даксидилимаба по сравнению с плацебо у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Изменение баллов по шкале глобальной врачебной оценки активности заболевания (PGA) с течением времени.

Изменение с течением времени баллов для общей оценки пациентом (PtGA).

Изменение с течением времени баллов по шкале оценки общего впечатления пациента об изменении состояния (PGI-C).

Охарактеризовать фармакодинамику (ФД) даксидилимаба у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Изменение по сравнению с исходным уровнем биомаркеров ФД, включая пДК крови, IFN-альфа, белок А устойчивости к миксовирусам (MxA) и уровни сигнатур генов IFN.

Ассоциация протеинурии с концентрацией даксидилимаба в сыворотке крови.

Изучить потенциальную связь генетических вариаций, экспрессии генов и профилей клеток и белков в системе кровообращения и моче с реакцией на даксидилимаб.

Изменение биомаркеров крови с течением времени.

Изменение биомаркеров мочи с течением времени.

Изменение экспрессии генов цельной крови с течением времени.

Оценить изменения в биоптате почек у пациентов с активным пролиферативным ВН.

Изменение по сравнению с исходным уровнем по классификации Международного общества нефрологов (ISN)/Общества патологии почек (RPS) [ISN/RPS] и индексах активности и хронизации Национальных институтов здравоохранения (NIH).

Изменение по сравнению с исходным уровнем пДК и других тканевых биомаркеров.

Дизайн исследования

Общий дизайн исследования представлен на схеме, приведенной на **Фиг. 7**.

Приблизительно 210 субъектов рандомизируются в соотношении 1:1:1 (70 субъектов на группу) для п/к даксидилимаба или п/к плацебо в дополнение к базисной стандартной терапии, как описано ниже в **таблице 12**. Рандомизацию стратифицировали по следующим критериям:

Соотношение белок: креатинин в моче перед рандомизацией (UPCR) < 3,0 мг/мг против $\geq 3,0$ мг/мг

Скрининговая pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с ≥ 60 мл/мин/1,73 м²

Таблица 12. Назначение лечения на первый год

Группа	Лечение
1	с 1 дня по 52 неделю: Даксдилимаб 100 мг п/к на момент включения в исследование, 2 и 4 неделях, затем по 100 мг п/к каждые 4 недели до 52 недели.
2	с 1 дня по 52 неделю: Даксдилимаб 300 мг п/к на момент включения в исследование, 2 и 4 неделях, затем по 300 мг п/к каждые 4 недели до 52 недели.
3	с 1 дня по 52 неделю: Плацебо п/к на момент включения в исследование, 2 и 4 неделях, затем плацебо п/к каждые 4 недели до 52 недели.

На 64 неделе субъектам из всех трех групп лечения (выше) назначается ежеквартальный поддерживающий режим дозирования на основании почечного ответа, наблюдаемого на 48 и 52 неделях, как описано ниже в **таблице 13**.

Таблица 13. Назначение лечения на второй год лечения

Группа	Лечение
1	С 64 недели по 104 неделю: PRR (или CRR) на 48 и 52 неделях: даксдилимаб 100 мг п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе) <i>или</i> Отсутствие PRR (или CRR) на 48 или на 52 неделе: даксдилимаб 300 мг п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе)
2	С 64 недели по 104 неделю: PRR (или CRR) на 48 и 52 неделях: даксдилимаб 300 мг п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе) <i>или</i> Отсутствие PRR (или CRR) на 48 или на 52 неделе: даксдилимаб 300 мг п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе)
3	С 64 недели по 104 неделю: PRR (или CRR) на 48 и 52 неделях: плацебо п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе) <i>или</i> Отсутствие PRR (или CRR) на 48 или на 52 неделе: даксдилимаб 300 мг п/к каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе)

Субъекты могут участвовать в исследовании, принимая ежедневно пероральные кортикостероиды (ОС) в максимальной дозе 0,5 мг/кг/день в преднизолоновом эквиваленте, не превышающей 40 мг/день, и должны находиться на стабильной дозе в течение как минимум 10 дней до рандомизации. Кроме того, субъекты будут получать внутривенно пульс-дозу 500 мг метилпреднизолона в день рандомизации, до начала получения исследуемого лечения, если только они не получили пульс-дозу ≥ 500 мг метилпреднизолона в течение 10 дней до рандомизации с последующим снижением дозы ОС для субъектов, уже получавших ОС перед включением. Для субъектов, которые еще не принимали назначенный микофенолата мофетил (ММФ) до рандомизации, дозировка ММФ будет

начинаться с 500 мг два раза в день (дважды в день) при общей суточной дозе 1 г/день в течение первой недели, увеличиваясь до 1 г/день два раза в день до общей суточной дозы 2 г/день в течение второй и последующих недель (т. е. начиная с 8 дня). Эквивалентная доза микофеноловой кислоты (МРА) может использоваться в качестве альтернативы ММФ.

Исследование будет включать период скрининга продолжительностью примерно 4 недели (дни от -28 до -1), период лечения с рандомизацией в 1 день, за которым следует лечение до 104 недели (последняя доза вводится на 100 неделе), всего 19 введений для всех групп лечения с назначением ежеквартального поддерживающего режима дозирования на 64 неделе на основании почечного ответа, наблюдаемого на 48 и 52 неделях, и периода SFU продолжительностью 8 недель (до 112 недели). В исключительных обстоятельствах, таких как задержка результатов лабораторных исследований, отмывка лекарственного средства или воздействие коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), период скрининга может быть увеличен на 2 недели после одобрения медицинского монитора.

Резервная терапия при ухудшении ВН может проводиться по усмотрению исследователей по клиническим показаниям. Резервная терапия включает начало любого нового лечения волчанки или ВН или увеличение по сравнению с базисной стандартной терапии на момент включения в исследование (ММФ/МРА или кортикостероиды).

Первичная оценка конечных точек эффективности проводится на 48 и 52 неделях. Конечная оценка периода двойного слепого лечения будет произведена на 104 неделе. Период SFU начинается после завершения визита ЕОТ на 104 неделе и длится 8 недель. Все субъекты будут продолжать получать базисную стандартную иммуносупрессивную терапию с применением ММФ/МРА и ОКС, если только субъект не прекратит применение ОКС. Субъекты будут продолжать соблюдать все требования исследования и вернуться в клинический центр для визита окончания исследования на 112 неделе для конечной оценки безопасности.

Критерии включения

Все субъекты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании:

1. Письменное информированное согласие и любое требуемое на местном уровне разрешение перед выполнением любых процедур, связанных с протоколом, и скрининговых оценок.

2. Желание и возможность соблюдать предписанный протокол лечения и оценки на протяжении всего исследования.

3. Взрослые мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 и ≤ 80 лет.

4. Соответствовать классификационным критериям системной красной волчанки (СКВ) согласно Европейской лиги по борьбе с ревматизмом по 2019 году/ Американской коллегии ревматологии.

5. При скрининге в центральной лаборатории иметь как минимум одно из следующего:

Антинуклеарные антитела (ANA) $\geq 1:80$.

Уровень антител к двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дцДНК) превышает нормальный диапазон, установленный центральной лабораторией (т. е. положительные результаты).

Уровень антител к антигену Смита повышен выше нормы (т. е. положительные результаты).

6. Диагноз пролиферативного ВН на основании биопсии почки, проведенной в течение 6 месяцев до подписания формы информированного согласия (ICF) или во время периода скрининга:

ВН класса III (\pm класса V) или класса IV (\pm класса V). Для участия в исследовании необходимо предоставить биоптат при скрининге для вынесения решения.

7. Соотношение белок: креатинин в моче $\geq 1,5$ мг/мг (113,17 мг/ммоль), полученное путем 24-часового сбора мочи:

Как в начале скрининга, так и

В течение 14 дней после ожидаемой даты рандомизации.

8. Расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 35 мл/мин/1,73 м².

9. Отрицательный тест на β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови у женщин.

10. Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательные результаты тестов на беременность в сыворотке и моче, а мужчины должны согласиться использовать соответствующие средства контрацепции, чтобы не оплодотворить партнершу, и должны воздержаться от сдачи спермы во время исследования.

Критерии не включения

Субъекты не имеют права на участие в исследовании, если они соответствуют любому из следующих критериев во время скрининговых визитов и/или визитов в 1 день, в зависимости от обстоятельств:

1. Масса > 160 кг (352 фунта) на момент скрининга.

2. Аллергия, реакция гиперчувствительности или анафилаксия на любой компонент ИП или на предыдущую терапию моноклональными антителами (мкАт) или человеческим иммуноглобулином (Ig) в анамнезе.

3. Известная непереносимость менее 1,0 г/день ММФ или эквивалентной дозы МРА.

4. Участие в другом клиническом исследовании с исследуемым продуктом в течение 4 недель до 1 дня или в течение 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше.

5. Кормящие или беременные женщины или женщины, планирующие забеременеть, в любое время с момента подписания ICF до 6 месяцев после получения последней дозы ИП.

6. Имеющаяся наркотическая или алкогольная зависимость

7. Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга или плановая операция, запланированная с момента скрининга до завершения исследования.

8. Самопроизвольный или искусственный аборт, рождение мертвого или живого плода, а также беременность менее 4 недель до скрининга и рандомизации.

9. Диагноз чистого мембранозного ВН V класса на основании биопсии почки, проведенной в течение 6 месяцев до подписания ICF или во время периода скрининга.

10. Диализ в анамнезе в течение 12 месяцев до подписания ICF или ожидаемая потребность в заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки) в течение 12 месяцев после включения.

11. Наличие в анамнезе или текущие заболевания почек (кроме ВН), которые, по мнению исследователя, могут помешать оценке ВН и затруднить оценку активности заболевания (например, диабетическая нефропатия).

12. Зарегистрированный в анамнезе первичный иммунодефицит или сопутствующее заболевание, такое как известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), положительный тест на ВИЧ-инфекцию по данным центральной лаборатории, спленэктомия или любое другое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, значительно увеличивает предрасположенность субъекта к инфекции.

13. Во время скрининга любой из следующих показателей по данным центральной лаборатории:

Аспартатаминотрансфераза $> 2,5 \times$ верхнего предела нормы (ВПН)

Аланинаминотрансфераза $> 2,5 \times$ ВПН

Общий билирубин $> 1,5 \times$ ВПН (кроме синдрома Жильбера)

Сывороточный IgG < 600 мг/дл (или < 6 г/л)

Количество нейтрофилов < 1000 /мкл (или $< 1,0 \times 10^9$ /л) или < 500 /мкл ($< 0,5 \times 10^9$ /л)

при активной СКВ

Количество тромбоцитов < 50000 /мкл (или $< 50 \times 10^9$ /л) или < 25000 /мкл ($< 25 \times 10^9$ /л)

при активной СКВ

Гемоглобин < 8 г/дл (или < 80 г/л) или < 7 г/дл (< 70 г/л) при активной СКВ

Гликозилированный гемоглобин $> 8\%$ (или $> 0,08$)

Общее количество лимфоцитов < 200 клеток/ мм^3

14. Подтвержденный положительный результат серологического теста на гепатит В, определяемый как:

Поверхностный антиген гепатита В или

Антитело к коровому антигену вируса гепатита В (НВсАб) и ДНК вируса гепатита В (НВV), содержание которых выше нижнего предела количественного определения (НПКО) в результате автоматического анализа

15. Положительный тест на антитела к вирусу гепатита С.

16. Активный туберкулез (ТБ) или положительный результат теста на высвобождение IFN-гамма (IGRA) при скрининге.

17. Любая тяжелая семейная инфекция, вызванная вирусом герпеса.

18. Любая инфекция опоясывающего герпеса, ЦМВ или вируса Эпштейна-Барра.

19. Любое из следующего в течение 30 дней до подписания ICF и прохождения рандомизации:

Клинически значимая активная инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов.

Любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными противоинфекционными препаратами.

Субъект с документально подтвержденным положительным тестом на коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) или имеющий эпидемиологический риск COVID-19

20. Оппортунистическая инфекция, требующая госпитализации или парентерального лечения антимикробными препаратами в течение 2 лет до рандомизации.

21. Любое острое заболевание или признаки клинически значимой активной инфекции в 1 день.

22. Клинически значимое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность в течение 6 месяцев до рандомизации, включая адекватно неконтролируемую аритмию и наличие отклонений на электрокардиограмме (ЭКГ).

23. Злокачественное новообразование в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением следующего:

Карцинома шейки матки *in situ*, лечение которой с очевидным успехом проводилось с использованием радикальной терапии за > 12 месяцев до скрининга, или

Базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, лечение которой проводилось с использованием радикальной терапии.

24. Получение живой вакцины в течение 4 недель до 1 дня.

25. Активная тяжелая или нестабильная СКВ включая, помимо прочего: асептический менингит, церебральный васкулит, миелопатию, синдромы демиелинизации (восходящая, поперечная, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия), острое спутанное состояние, нарушение уровня сознания, психоз, острый инсульт или синдром инсульта, краниальную нейропатию, эпилептический статус, мозжечковую атаксию и множественный мононеврит:

Это может привести к тому, что субъект не сможет полностью понять ICF; или

Стандартной терапии, указанной в протоколе, недостаточно для контроля неврологических проявлений СКВ, и показано или предполагается использование более агрессивного терапевтического подхода, такого как добавление внутривенного циклофосфида и/или высоких доз внутривенной пульс-терапии кортикостероидами или других методов лечения, не разрешенных в протоколе.

26. В анамнезе задокументированный системный склероз или диагноз СКВ с перекрывающимся системным склерозом.

27. Катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) или связанное с АФС тромбоэмболическое явление или смерть плода во время беременности в анамнезе или

текущий диагноз в течение 1 года до подписания ICF. В исследование могут быть включены субъекты с АФС, адекватно контролируемым антикоагулянтами или аспирином в течение как минимум 12 недель.

28. Любое заболевание, не связанное с СКВ, в анамнезе которого требовалось лечение пероральными или парентеральными кортикостероидами в течение более 2 недель в течение последних 24 недель до подписания ICF.

29. Критерии для предварительной и сопутствующей терапии: получение любого из следующих методов лечения в следующие сроки:

за 6 недель до рандомизации:

употребление опиоидов в дозе в морфиновом эквиваленте более 40 мг/день, нестабильная дозировка или начало регулярного применения

Внутривенные кортикостероиды > 3,0 г (суммарная доза)

За 8 недель до рандомизации:

Иммуноглобулины (кроме терапевтических антител к SARS-CoV-2)

Ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, воклоспорин, такролимус), ингибиторы механической мишени рапамицина, ретиноиды, талидомид, леналидомид или ингибиторы Янус-киназы

Трансфузия крови, эритроцитов, тромбоцитов или лечение с помощью плазмафереза, плазмообмена или фотофереза Therakos®

За 12 недель (или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше) до рандомизации:

Внутривенный циклофосфамид >2 высоких пульс-доз ($\geq 0,5$ г/м²) или >4 низких доз (500 мг каждые 2 недели)

Алкилирующие агенты, кроме циклофосфамида (например, хлорамбуцил)

Антагонисты цитокинов или рецепторов цитокинов, включая, помимо прочего, антагонисты интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL17, IL-12/23, IL-23, IFN, интегрин или TNF α (за исключением киноида IFN- α , получение которого в любое время не является обязательным)

Белимумаб, абатацепт или экулизумаб

Другие биологические препараты, используемые для иммуносупрессии или иммуномодуляции (например, терапия интерфероном, IL-2)

Исследуемые лекарственные средства

IPP-201101 (Lupuzor™)

За 24 недели до рандомизации:

Истошающая В-клетки терапия (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, инебилизумаб, телитацицепт), кроме атацицепта или обинутузумаба

Применение системных глюкокортикоидов (т.е. перорально, ректально, внутривенно или внутримышечно) в течение более 2 недель по поводу любого сопутствующего заболевания, включая астму, воспалительные заболевания кишечника или лекарственную СКВ

За 40 недель до рандомизации:

Атацицепт

За 1 год до рандомизации:

Вакцинация бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ)

За 1,5 года до рандомизации:

Обинутузумаб

До начала рандомизации необходимо прекратить применение следующих лекарственных препаратов:

Метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, мизорибин, ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол и т. д.) и холестирамин

Кортикостероиды с длительным биологическим периодом полужизни (например, дексаметазон, бетаметазон)

Сопутствующие виды терапии

Разрешенные лекарственные препараты для стандартной терапии (SOC) при ВН описаны ниже. Стандартная терапия при ВН будет состоять из комбинации ММФ/МРА и кортикостероидов.

1) Микофенолата мофетил (ММФ)/микофеноловая кислота (МРА): Целевая доза ММФ составляет 2 г/день перорально на протяжении всего исследования, при этом доза титруется до целевой дозы между рандомизацией и 8 недель. Для субъектов, которые еще не принимали назначенный ММФ до рандомизации, дозировка ММФ будет начинаться с 500 мг два раза в дважды в день при общей суточной дозе 1 г/день в течение первой недели, увеличиваясь до 1 г два раза в день до общей суточной дозы 2 г/день в течение второй и последующих недель (т. е. начиная с 8 дня). Эквивалентная доза МРА может использоваться в качестве альтернативы ММФ. Все субъекты будут принимать ММФ/МРА два раза в день (т. е. утром и вечером) перед едой (т. е. натощак), запивая стаканом воды. Максимальная доза 3,0 г/день разрешена до 24 недели для субъектов с субоптимальным ответом между 8 и 24 неделями со снижением до $\leq 2,0$ г/день к 32 неделе. Доза ММФ должна быть стабильной с 40 недель по 52 неделю. После 52 недели доза ММФ должна составлять ≤ 2 г/день. Если доза ММФ > 2 г/день на 52 неделе, рекомендуется снизить дозу до ≤ 2 г/день к 60 неделе. Доза ММФ должна быть стабильной с 92 по 104 неделю. Применение внутривенных форм микофенолата запрещено.

Первоначальная корректировка дозы ММФ/МРА для достижения или поддержания целевой дозы (рандомизация до 8 недель)

Субъекты, которые получают ММФ/МРА в дозе 2 г/день (или эквивалент) на 0 неделе (1 день), будут продолжать применение этой дозы без перерыва.

Субъектам, которые не принимают ММФ/МРА на 0 неделе (1 день), или субъектам, которые принимают менее 2 г/день (или эквивалент), дозу подбирают с целью достижения дозы 2 г/день (или терапевтическую целевую дозу, если местные стандарты лечения рекомендуют более низкую дозу) к 1 неделе (8 день) (но не позднее 8 недели (57 день), если повышение дозы ограничено непереносимостью).

Субъектам, которые на 0 неделе (1 день) принимают дозы ММФ > 2 г/день, доза будет снижена до 2 г/день к 8 неделе (57 день), если они не соответствуют критериям субоптимального ответа (см. ниже субоптимальный ответ).

Доза ММФ/МРА между 8 и 24 неделями

Доза ММФ/МРА остается стабильной с 8 по 24 неделю, за исключением случаев, когда требуется повышение дозы максимум до 3 г/день для субоптимального ответа (определено ниже) или снижение дозы для устранения токсичности или непереносимости.

Критерии неоптимального ответа: Субоптимальный ответ определяется значениями UPCR, показанными ниже, при двух независимых измерениях, выполненных с интервалом не менее 2 недель:

(1) Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи > 3 мг/мг и

(2) Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи < 15% снижение по сравнению с исходным соотношением белок/креатинин в разовой порции мочи

Если субъект соответствует критериям на 8 неделе или после нее, доза может быть увеличена или сохранена на уровне выше 2 г/день. После первоначального подтверждения субоптимального ответа дозу ММФ/МРА можно увеличить до 3 г/день (или эквивалента) до 16 недели без повторного тестирования на критерии субоптимального ответа. Доза ММФ/МРА должна оставаться стабильной начиная с 16 недели, за исключением случаев, когда снижение дозы необходимо из-за непереносимости или НЯ, связанных с ММФ/МРА.

Доза ММФ/МРА между 24 и 52 неделями:

Для субъектов, которые принимают > 2 г/день ММФ (или эквивалента МРА) на 24 неделе, доза ММФ/МРА должна быть снижена до максимальной дозы 2 г/день (или эквивалента) к 32 неделе. Доза ММФ/МРА должна оставаться стабильной с 40 по 52 неделю (если только снижение дозы не требуется для устранения токсичности или непереносимости).

Доза ММФ/МРА с 52 по 104 неделю:

Целевая доза ММФ/МРА составляет около ≤ 2 г/день. Если доза ММФ/МРА составляет >2 г/день на 52 неделе, ее следует снизить до ≤ 2 г/день к 60 неделе. Дозу ММФ/МРА нельзя менять с 92 по 104 неделю.

2) Кортикостероиды

Начальное лечение кортикостероидами для контроля ВН и СКВ: Субъекты могут участвовать в исследовании, принимая ежедневно ОКС в максимальной дозе 0,5 мг/кг/день в преднизолоновом эквиваленте, не превышающей 40 мг/день, и должны находиться на стабильной дозе в течение как минимум 10 дней до рандомизации. Кроме того, субъекты будут получать внутривенно пульс-дозу 500 мг метилпреднизолона в день рандомизации, до начала получения исследуемого лечения, если только они не получили пульс-дозу ≥ 500 мг метилпреднизолона в течение 10 дней до рандомизации.

Снижение дозы стероидов во время исследования: Во время исследования необходимо постепенное снижение дозы пероральных кортикостероидов с целью фракционного снижения ОКС до дозы в преднизолоновом эквиваленте $\leq 7,5$ мг/день к 12

неделе, и дозы в преднизолоновом эквиваленте $\leq 2,5$ мг/день к 24 неделе. Снижение дозы стероидов не допускается с 40 по 52 неделю. Рекомендуемый график снижения дозы представлен ниже в **таблице 14**.

Таблица 14. Иллюстративный график снижения дозы перорального преднизолона

Начальная доза преднизолона (мг/день)	10 мг/день	20 мг/день	30 мг/день	40 мг/день
2 неделя (15 день)	10	15	25	35
4 неделя (29 день)	10	15	25	30
6 неделя (43 день)	7,5	10	20	25
8 неделя (57 день)	7,5	10	15	20
10 неделя (71 день)	5	7,5	10	15
12 неделя (85 день)	5	7,5	7,5	7,5
16 неделя (113 день)	2,5	5	5	5
20 неделя (141 день)	2,5	2,5	2,5	2,5
24 неделя (169 день)	2,5	2,5	2,5	2,5

Интермитирующее введение стероидов:

Под пульс-дозами стероидов понимается одно из следующего:

(1) Увеличение OCS до максимальной суточной дозы 0,5 мг/кг/день (максимум 40 мг/день) в преднизолоновом эквиваленте в общей сложности на срок до 14 дней, которая должна быть полностью введена и снижена до дозы, меньшей или равной начальной дозе до начала введения пульс-доз, к концу 14 дня. Любой курс пульс-доз OCS не должен продолжаться дольше 40 недели, независимо от того, когда курс был начат, или

(2) Можно сделать максимум 1 внутрисуставную инъекцию, инъекцию в сухожильное влагалище или интрабурсальную инъекцию (при общей дозе метилпреднизолона ≤ 80 мг или эквивалента). Субъектам, которые получают какие-либо внутрисуставные инъекции/инъекции в сухожильные влагалища/интрабурсальные инъекции, не следует вводить пульс-дозы OCS (и наоборот).

Применение пульс-доз стероидов разрешено в следующих случаях:

(1) От рандомизации до 40 недели: Разрешается одна пульс-доза и постепенное снижение дозы кортикостероидов при повышении активности СКВ или при активности, не связанной с СКВ.

(2) Увеличение дозы кортикостероидов с 40 по 52 неделю: Никакое увеличение OCS или применение внутрисуставных инъекций или инъекций в сухожильные влагалища, интрабурсальных инъекций не допускается с 40 по 52 неделю оценки.

(3) Между 52 и 92 неделями допускается одна пульс-доза и снижение дозы.

Увеличение дозы кортикостероидов для профилактики надпочечниковой недостаточности

При тяжелом заболевании, хирургическом вмешательстве или симптомах надпочечниковой недостаточности, если это клинически оправдано, в дополнение к описанному выше интермитирующему введению стероидов, начиная с рандомизации до 40 недели, можно использовать следующее, при этом субъект не считается не ответившим на лечение:

(1) Гидрокортизон перорально или внутривенно до 100 мг каждые 8 часов в первый день с последующим применением половины предыдущей дозы в течение 2 дней, прежде чем вернуться к обычной дозе или

(2) Субъектам, которые принимают преднизолон или его эквивалент в дозе $\leq 7,5$ мг/день, разрешается получать дополнительно от 7,5 мг/день до общей дозы 15 мг/день преднизолона или его эквивалента перорально в общей сложности до 14 дней.

Субъекты, получающие любую из этих схем кортикостероидов для профилактики надпочечниковой недостаточности между 40 и 52 неделями, считаются не ответившими на лечение по анализам на 52 неделе.

Сопутствующие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, отличные от стандартной базисной иммуносупрессивной терапии, могут назначаться: (i) антигипертензивные средства и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но хлоэстирамин должен быть отменен до дня рандомизации, (ii) ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа, (iii) противомаларийные средства, (iv) нестероидные противовоспалительные препараты, (v) ацетаминофен (парацетамол), (vi) наркотические анальгетики и (vii) местная терапия.

Критерии прекращения исследуемого лечения при ухудшении ВН в любое время

Исследуемое лечение в слепом режиме прекращается у субъектов, которые соответствуют заранее определенным критериям ухудшения ВН или СКВ: (i) снижение рСКФ на $>30\%$ по сравнению с исходным уровнем из-за ВН и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²; (ii) увеличение почечной или внепочечной активности волчанки, требующее запрещенного системного иммуносупрессивного лечения (например, циклофосамида, ритуксимаба, белимумаба); (iii) получение > 1 пульс-дозы метилпреднизолона после рандомизации; (iv) применение любого курса пульс-доз метилпреднизолона после 8 недели; или (v) если применение ММФ прекращено и назначен другой иммунодепрессант.

Критерии прекращения исследуемого лечения при ухудшении ВН на 12-24 неделе

Исследуемое лечение в слепом режиме прекращается у субъектов, которые соответствуют заранее определенным критериям ухудшения ВН или СКВ на 12-24 неделях: (i) рСКФ $<75\%$ от исходного уровня и <60 мл/мин/1,73 м²; (ii) нефротический диапазон по UPCr для субъектов с 24-часовым показателем UPCr ≤ 3 мг/мг на исходном уровне, показывающий увеличение в течение 24 часов на $> 50\%$ от исходного уровня до $> 3,5$ мг/мг, и для субъектов с 24-часовым UPCr > 3 мг/мг на исходном уровне, показывающий 3,5 мг/мг, и улучшение на $< 50\%$ по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе, или (iii) неспособность соблюдать требования по кортикостероидам: невозможность снижения ОСС до ≤ 15 мг/день в преднизолоновом эквиваленте на 12 неделе или невозможность снизить

дозу OCS до ≤ 10 мг/день в преднизолоновом эквиваленте к 24 неделе.

Досрочное прекращение участия в исследовании

Отдельный субъект не будет получать какое-либо дополнительное исследуемое лечение, если у субъекта произойдет любое из следующего:

Применение запрещенных лекарственных препаратов, общие терминологические критерии нежелательных явлений, аллергическая реакция 3 степени или выше на исследуемое лечение, инфекция СТСАЕ 3 степени или выше, считающаяся связанной с исследуемым лечением, или другие НЯ, которые, по мнению исследователя и/или спонсора или медицинского монитора, противопоказаны для дальнейшего введения препарата.

Любое из следующих нарушений функции печени:

аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспаратаминотрансфераза (АСТ) $\geq 8 \times$ ВПН.

АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН в течение более 2 недель.

АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН и общий билирубин $\geq 2 \times$ ВПН.

АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН с появлением утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи, и/или эозинофилии ($\geq 5\%$).

Состав, дозировка и способ применения даксдилимаба

Даксдилимаб поставляется во флаконе 2R с номинальным объемом 1 мл даксдилимаба 100 мг/мл, содержащего 20 mM L-гистидина/L-гистидина HCl, 240 mM сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0. Рандомизированные субъекты будут получать даксдилимаб в дозе 100 мг или 300 мг подкожно (п/к) в виде двух инъекций по 1,5 мл на момент включения в исследования, 2 и 4 неделе, с последующим введением даксдилимаба подкожно каждые 4 недели (Q4W) до 52 недели в дополнение к стандартной терапии (SOC). На 64 неделе всем субъектам назначают ежеквартальный поддерживающий режим дозирования на основании почечного ответа, наблюдаемого на 48 и 52 неделях. Всем субъектам, независимо от назначения лечения, у которых не удалось достичь хотя бы частичного почечного ответа (PRR) ни на 48, ни на 52 неделе, вводят даксдилимаб в дозе 300 мг подкожно в виде двух инъекций по 1,5 мл на 64 неделе и каждые 12 недель (Q12W). после этого до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе) в дополнение к стандартной терапии. Субъектам, у которых достигается как минимум PRR (или полный почечный ответ [CRR]) на 48 и 52 неделях и которые были рандомизированы на лечение даксдилимабом в дозе 100 мг или 300 мг, назначают поддерживающую схему с той же дозой (т. е. либо 100 мг, либо 300 мг) на 64 неделе и каждые 12 недель после этого до 104 недели (последняя доза вводилась на 100 неделе) в дополнение к стандартной терапии.

Для справки: плацебо приобретается в виде коммерчески доступного физиологического раствора и вводится подкожно рандомизированным субъектам на момент включения в исследование, 2 и 4 неделе, с последующим п/к плацебо каждые 4 недели до 52 недели в дополнение к стандартной терапии. На 64 неделе субъекты, которым первоначально было назначено лечение плацебо и которые достигли как минимум PRR (или CRR) на визитах на 48 и 52 неделе, будут продолжать получать плацебо подкожно в виде двух инъекций по 1,5 мл каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводится на 100

неделе) в дополнение к стандартной терапии. Рандомизацию стратифицировали по следующим критериям: (1) соотношение белок: креатинин в моче до рандомизации (UPCR) $< 3,0$ мг/мг по сравнению с $\geq 3,0$ мг/мг и (2) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Более подробную информацию о введении даксдилимаба и плацебо можно найти в **таблице 15** ниже.

Таблица 15. Применяемое исследуемое лечение

Метка для вида лечения	Исследуемый препарат	Плацебо
Название лечения	Даксдилимаб	Плацебо
Описание лечения	Номинально 1 мл даксдилимаба в концентрации 100 мг/мл, содержащий 20 мМ L-гистидин/L-гистидин HCl, 240 мМ сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0.	Физиологический раствор
Тип	Активное лекарственное средство	Плацебо
Составление дозы	Флакон 2R	Коммерчески доступный физиологический раствор
Уровень (уровни) дозировки	Доза 100 мг или 300 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1,5 мл на момент включения в исследование, 2 неделе, 4 неделе, затем Q4W в течение 52 недель, а затем Q12W, начиная с 64 недели по 104 неделю (последняя доза вводилась на 100 неделе; всего 19 доз).	2×1,5 мл на момент включения в исследование, 2 неделе, 4 неделе, затем каждые 4 недели в течение 52 недель, а затем каждые 12 недель, начиная с 64 недели по 104 неделю (последняя доза вводилась на 100 неделе; всего 19 доз).
Путь введения	п/к инъекция	п/к инъекция
Инструкции по введению	Даксдилимаб должен назначаться персоналом клиники, обученным передовым методам п/к введения препаратов.	Плацебо должно назначаться персоналом клиники, обученным передовым методам п/к введения препаратов.

Продолжительность лечения и последующего наблюдения

Скрининг завершается в течение 28 дней до визита в 1 день.

Двойной слепой период лечения (с 1 дня по 104 неделю): Исследуемое лечение (даксдилимаб или плацебо) вводится п/к каждые 4 недели до 52 недели с дополнительной дозой на 2 неделе; на 64 неделе всем субъектам назначается поддерживающий режим дозирования ежеквартально на основании почечного ответа, наблюдаемого на 48 и 52 неделях, и они будут получать либо даксдилимаб, либо плацебо каждые 12 недель до 104 недели (последняя доза вводится на 100 неделе). Конечную оценку проведут на 104 неделе.

Визит окончания исследования/досрочного прекращения участия в исследовании: 112 неделя или раньше, если субъект отзовет согласие на участие в исследовании.

Последующее наблюдение для оценки безопасности: За субъектами следует наблюдать для оценки НЯ/СНЯ в течение как минимум 12 недель после последнего введения исследуемого препарата, примерно 4, 8 и 12 недель после последней дозы исследуемого препарата, если только субъект не отзовет согласие.

Оценка эффективности

Эффективность оценивают по почечным ответам, изменению протеинурии и СКФ. Ощущения субъекта оценивается по шкале общей оценки пациентом (PtGA) и шкале оценки общего впечатления пациента об изменении состояния (PGI-C). Измерения эффективности проводят в моменты времени, указанные в **таблицах 12 и 13А-С**.

Анализ первичного критерия эффективности: Процент субъектов, достигших CRR на 48 неделе и сохранившийся до 52 недели в группе даксдилимаба, сравнивается с таковым в группе плацебо с использованием модели логистической регрессии с лечением, исходным значением рСКФ и исходным значением UPCr, включенными в модель.

Анализ вторичных конечных точек эффективности: ORR на 48 неделе и сохраняющуюся до 52 недели анализировали с использованием модели логистической регрессии с лечением, исходным значением рСКФ и исходным значением UPCr, включенными в модель. Ответ на устойчивое снижение дозы OCS анализируется аналогичным образом с использованием модели логистической регрессии с лечением, фактором стратификации рандомизации и исходной дозой OCS, включенными в модель. Изменение по сравнению с исходным уровнем рСКФ на 52 неделе анализируется с использованием моделей со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с лечением, визитом, визитом в зависимости от лечения, фактором стратификации рандомизации (только UCPR) и исходным значением рСКФ, включенными в модель.

Оценка эффективности, основанная на лабораторных исследованиях, включает:

1) Соотношение белок: креатинин в моче (UPCr): 24-часовой показатель UPCr определяется с помощью 24-часовой порции мочи в период скрининга, на 0, 12, 24, 36, 48, 52, 64, 76, 88, 100, 104 неделях и во время визитов ET. Начиная с 0 недели (1 дня), перед введением исследуемого препарата всегда необходимо собирать 24-часовую порцию мочи. Образец, собранный на 0 неделе (1 день), является полученный на момент включения в исследование образцом, который должен быть предоставлен в 1 день перед рандомизацией и введением первой дозы исследуемого препарата. 24-часовой показатель UPCr

используется для определения первичных и вторичных конечных точек, критериев PRR и CRR на 48 и 52 неделях, а также для определения критериев прекращения участия в исследовании на 12 и 24 неделях. 24-часовой показатель UPCR также может использоваться для других поисковых конечных точек и подробно описан в SAP. Соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи определяют во время всех визитов и используются для расчета SLEDAI-2K и других поисковых конечных точек, включая классификацию CRR и PRR для оценки обострений.

2) Оценки эффективности, основанные на клинической оценке, включают SLEDAI-2K, PGA, снижение OCS, SDI и GTI.

Подсчет баллов по шкале SLEDAI-2K:

Легкое или умеренное обострение, по мнению эксперта-клинициста: изменение оценки по шкале SLEDAI-2K на 3 балла и более (но не более 12), вновь возникшие или ухудшение существующих проявлений при дискоидном, фотосенситивном, глубоком кожном васкулите, буллезной волчанке, язвах носоглотки, плеврите, перикардите, артрите, лихорадке, увеличение балла по шкале PGA на 1,0 или более, но не более 2,5.

Тяжелое обострение: изменение оценки по шкале SLEDAI-2K до более 12, вновь возникшие или ухудшение существующих проявлений СКВ ЦНС, васкулита, нефрита, миозита, тромбоциты < 60000, гемолитическая анемия: гемоглобин < 70 г/л или снижение гемоглобина > 30 г/л, госпитализация по поводу активности СКВ, повышение балла по шкале PGA до >2,5.

Обученный и сертифицированный исследователь заполняет PGA, представляющую собой общую оценку врачом средней тяжести заболевания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие активности) до 3 (тяжелая активность заболевания за последние 30 дней).

SDI используется для оценки необратимого повреждения у пациентов с СКВ независимо от его причины (т. е. включает повреждение, вызванное активностью СКВ, рубцеванием, связанным с СКВ, терапией, сопутствующими заболеваниями), но возникающее после дебюта заболевания.

GTI используется для оценки заболеваемости, связанной с применением глюкокортикоидов, и способности других видов терапии снижать уровень глюкокортикоидов.

Субъектов просят заполнить PtGA и шкалу оценки общего впечатления пациента об изменении состояния (PGI-C).

Биопсия почки при необходимости.

Фармакокинетика, фармакодинамика и иммуногенность

ФК даксдилимаба оценивают по ФК концентрации в сыворотке. Иммуногенность даксдилимаба оценивают по уровню и титру ADA. Влияние даксдилимаба на фармакодинамические (ФД) биомаркеры оценивают путем измерения уровней плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) в периферической крови, белка IFN-альфа, белок А устойчивости к миксовирусам (MxA) и уровней сигнатуры генов IFN. Изменение

по сравнению с исходным уровнем уровня пДК в крови, частоту положительных результатов на ADA и титр ADA оценивают на основании лечения и во время визита. У давших согласие субъектов ДНК выделяют из образца крови, собранного на момент включения в исследование, для проверки однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в генах, которые могут быть связаны с развитием волчанки или с механизмом действия даксдимилаба (например, Fc-гамма-рецептор). Имуногенность даксдимилаба оценивают по частоте встречаемости и титру антител к лекарственному средству до введения даксдимилаба и в определенные моменты времени.

Образцы крови собираются в пробирке для отделения сыворотки для оценки ФК во время следующих визитов: до и через 6 часов (\pm 1 час) после инъекции в 1 день, перед п/к введением на 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 64, 76, 88, 100 и 104 неделях.

Безопасность

Безопасность оценивается и будет включать мониторинг и регистрацию всех НЯ, независимо от того, связаны они или нет, измерение основных показателей жизнедеятельности, физикальное обследование, а также мониторинг гематологических, биохимических показателей крови и анализов мочи путем проведения клинических лабораторных исследований (**таблица 16**). НЯ кодируются с использованием самых последних версий Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Количество и процент субъектов, сообщивших о СНЯВЛ, суммируются для каждой группы лечения по классу системы органов и предпочтительным терминам (PT) согласно MedDRA, по степени тяжести и по отношению к исследуемому лечению. Другие параметры безопасности, включая, помимо прочего, лабораторные оценки и основные показатели жизнедеятельности, также будут определены по мере необходимости.

Таблица 16. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования	Включенные исследования
Гематологический анализ	HCT, Hgb, MCH, MCHC, MCV, MPV, PLT, RBC, WBC, и лейкоцитарные формулы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы в относительном и абсолютном выражении)
Биохимический анализ	Альбумин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, бикарбонат, кальций, хлорид, креатинин (ферментативный), GGT, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), глюкоза случайная, ЛДГ, магний, калий, натрий, общий билирубин (включая прямой и непрямой), триглицериды, мочевины (содержание азота мочевины в крови), мочевины, мочевины, мочевины, мочевины, мочевины, мочевины
Анализ мочи	Тест-полоска и микроскопический анализ (по необходимости),

	соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи
Анализ мочи на беременность	Для женщин с детородным потенциалом (при каждом визите, кроме скрининга)

Пример 5. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидилимаба для лечения умеренной и тяжелой первичной дискоидной красной волчанки

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование фазы 2 в параллельных группах для изучения эффективности и безопасности подкожной инъекции даксидилимаба в снижении активности заболевания у взрослых пациентов с первичной дискоидной красной волчанкой средней и тяжелой степени.

Основная цель исследования представляет собой оценку влияние даксидилимаба по сравнению с плацебо на снижение активной активности заболевания на 24 неделе у участников с первичной ДКВ.

Вторичные цели исследования заключаются в следующем: (i) оценить влияние даксидилимаба по сравнению с плацебо на снижение активности заболевания ДКВ на 24 неделе у субъектов с первичной ДКВ; (ii) оценить влияние даксидилимаба по сравнению с плацебо на активность заболевания и повреждения у субъектов с первичной ДКВ; (iii) охарактеризовать ФК и иммуногенность даксидилимаба у субъектов с первичной ДКВ; и (iv) оценить безопасность и переносимость даксидилимаба у пациентов с первичной ДКВ.

К поисковым целям исследования относится следующее: (i) оценить влияние даксидилимаба по сравнению с плацебо на другие показатели активности заболевания ДКВ; (ii) охарактеризовать ФД даксидилимаба; (iii) изучить потенциальную связь генетических вариаций, экспрессии генов и профилей клеток и белков в системе кровообращения и тканях с даксидилимабом; и (iv) оценить влияние даксидилимаба на воспринимаемое субъектом бремя и влияние ДКВ.

Дизайн исследования

Это многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2 с участием пациентов в возрасте от ≥ 18 до ≤ 75 лет с первичным заболеванием средней и тяжелой степени (т. е. недавние обострения или хроническое активное заболевание). ДКВ рефрактерна к стандартной терапии. Субъекты распределяются для участия в исследовании (даксидилимаб или плацебо) путем рандомизации, которая состоится не позднее, чем через 28 дней после успешного скрининга. Рандомизацию стратифицировали по оценке активности для индекса тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI-A) (<13 против ≥ 13) на момент включения в исследование (1 день). Приблизительно 99 субъектов рандомизировано в следующие 3 группы лечения в соотношении 1:1:1 (33 субъекта в группе):

Группа 1: Плацебо

Группа 2: даксдилимаб 150 мг

Группа 3: даксдилимаб 300 мг

Предполагаемая общая продолжительность исследования (как показано на **Фиг. 8** и **в таблицах 19А-С**), от скрининга до окончания периода последующее наблюдение для оценки безопасности (SFU) составляет до 60 недель:

Период скрининга около 4 недель (дни от -28 до -1)

Рандомизация (двойной слепой метод) в 1 день

Период лечения (двойной слепой метод) с 1 дня по 48 неделю

Частота визитов: один раз в 4 недели (Q4W)

Введение исследуемого препарата Q4W с 1 дня по 44 неделю

Оценка эффективности и безопасности с 4 недели по 48 неделю

Первичная оценка конечных точек эффективности на 24 неделе (после 6 введений)

После оценок на 24 неделе: Субъектов в группе плацебо (группа 1) переводят на дозу даксдилимаба 300 мг до конца исследования. Субъекты, первоначально рандомизированные в группы даксдилимаба в дозе 150 мг или 300 мг (группы 2 и 3), будут получать ту же дозу до конца исследования. Хотя все субъекты будут получать активное лечение с 24 недели, оно не будет открытым.

Период SFU составляет 8 недель, с 48 по 56 неделю.

ИП поставляется во флаконе 2R с номинальным объемом 1 мл даксдилимаба в концентрации 100 мг/мл.

Субъектам вводят две подкожные (п/к) инъекции по 1,5 мл соответствующего исследуемого препарата.

Все введения исследуемого препарата проводятся персоналом клиники. После введения исследуемого препарата за всеми субъектами наблюдают в течение 20 минут, за исключением 1 дня, 4, 24 и 28 недель, когда за ними наблюдают не менее 60 минут.

Эффективность оценивается по следующим показателям:

Оценка активности для индекса тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI-A): Улучшение по шкале CLASI-A на 4 балла считается клинически значимым.

Оценка степени повреждения для индекса тяжести и распространенности кожной формы красной волчанки (CLASI-D): Ожидается, что CLASI-D не улучшится, поскольку он представляет собой необратимые изменения в результате устранения воспаления.

Общая оценка исследователем активности кожной волчанки (CLA-IGA): Шкала варьируется от 0 (отсутствие активности или симптомов) до 4 (тяжелая).

Шкала классификации критериев дискоидной красной волчанки (DLECC) (общая возможная оценка - 10 баллов): Атрофическое рубцевание - 3 балла; расположение в ушной раковине - 2 балла; преимущественное расположение на голове и шее - 2 балла; диспигментация - 1 балл; фолликулярный гиперкератоз/закупоривание фолликулов - 1 балл; и цвет от красного до фиолетового - 1 балл.

Оценка активности и повреждений при дискоидной красной волчанке (SADDLE): Эритему, шелушение, уплотнение, рубцевание/атрофию и диспигментацию оценивают независимо по баллам для каждой области по активности (0-117) и повреждению (0-78).

Цифровая фотография для оценки: i) появления новых дискоидных поражений; ii) изменение характеристик (например, размера, диспигментации и т. д.) дискоидных поражений; и iii) возобновление роста волос в пределах дискоидных поражений.

Безопасность оценивают по следующим показателям:

Оценка результатов физикальных обследований

Мониторинг основных показателей жизнедеятельности

Электрокардиограммы (ЭКГ)

Мониторинг гематологических, биохимических показателей крови и анализов мочи

Анализ на беременность

Оценка переносимости местных инъекций

Мониторинг и регистрация всех нежелательных явлений (НЯ)

Качество жизни оценивают по следующим показателям:

Шкалы общей оценки пациентом (PGA) и оценки общего впечатления пациента об изменении состояния (PGIC)

Опросник дерматологического индекса качества жизни (DLQI)

Опросник по качеству жизни при кожной красной волчанке (CLE-QoL)

Опросник EQ-5D-5L: опросник, которые определяет качество жизни, связанное со здоровьем, в 5 доменах: двигательная активность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия.

У всех субъектов отбирают образцы крови для определения фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и иммуногенности даксдилимаба.

Фармакокинетика: образцы сыворотки объемом примерно 3,5 мл (пробирка для сбора цельной крови) отбирают для измерения концентрации даксдилимаба в сыворотке крови во время визитов и в моменты времени, указанные в SoA.

Фармакодинамика: Уровни пДК в крови (проточная цитометрия пДК) и тканях (например, иммуногистохимия [ИГХ] при биопсии дискоидного поражения [необязательно]), сывороточного IFN- α , белка устойчивости к миксовирусам (MxA) в крови и уровни сигнатуры генов IFN.

Генетика: ДНК выделяют из крови на момент включения в исследование для проверки однонуклеотидного полиморфизма в генах, которые могут быть связаны с развитием ДКВ или с механизмом действия даксдилимаба (например, Fc-гамма-рецептор).

Биомаркеры: i) образцы сыворотки собираются для оценки изменений уровней цитокинов, хемокинов или других белков (например, IFN- α , IL-17 и IFN γ), которые могут быть связаны с патогенезом ДКВ или механизмом действия даксдилимаба; ii) мононуклеарные клетки периферической крови собирают для мониторинга изменений частоты и, возможно, экспрессии генов популяций иммунных клеток в криоконсервированных лейкоцитах крови; iii) собирают образцы цельной крови и

выделяют РНК для оценки изменений экспрессии генов или генных путей с течением времени, которые могут быть связаны с механизмом действия даксдилимаба или патогенезом ДКВ; iv) необязательно проводят биопсию дискоидного поражения, чтобы проверить, изменяет ли даксдилимаб уровни пДК, воспалительных клеток и/или других биомаркеров в тканях; и/или v) необязательно проводится биопсия дискоидного поражения, чтобы проверить, изменяет ли даксдилимаб уровни пДК, воспалительных клеток и/или других биомаркеров в тканях.

Иммуногенность: Антитела к даксдилимабу оценивают по частоте и титру антител к лекарственному средству в образцах сыворотки, собранных у всех субъектов до введения даксдилимаба, и в соответствии с графиком проведения оценок.

Введение

ИП даксдилимаб поставляется во флаконе 2R с номинальным объемом 1 мл даксдилимаба 100 мг/мл, содержащего 20 мМ L-гистидина/L-гистидина HCl, 240 мМ сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0. Плацебо поставляется в виде коммерчески доступного физиологического раствора. Оба экспериментальных препарата следует вводить путем подкожной инъекции каждые 4 недели с 1 дня по 24 неделю (таблица 17). С 24 недели по 44 неделю всем субъектам вводят только ИП. Для поддержания одинакового количества и объема инъекций во всех группах необходимую дозу вводят в виде 2 инъекций по 1,5 мл.

Таблица 17. Введение даксдилимаба или плацебо

Метка для вида лечения	Исследуемый препарат	Плацебо
Название лечения	даксдилимаб	Плацебо
Описание лечения	Номинальный объем 1 мл даксдилимаба в концентрации 100 мг/мл, содержащий 20 мМ L-гистидина/L-гистидина HCl, 240 мМ сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбат 80, pH 6,0.	Физиологический раствор
Тип	Лекарственное средство	Плацебо
Составление дозы	Флакон 2R	флакон
Величина(-ы) единичной дозы	100 мг/мл даксдилимаба	Физиологический раствор
Уровень (уровни) дозировки	150 мг или 300 мг 2×1,5 мл Q4W	2 x 1,5 мл Q4W
Путь введения	п/к инъекция	п/к инъекция
Применение	Экспериментальная	Плацебо

2R=флакон для инъекций объемом 2 мл; HCl=соляная кислота; Q4W=один раз в 4 недели; п/к=подкожно

Таблица 18. Показаны исследуемые группы в соответствии с дизайном исследования

Таблица 18. Исследуемая группа

Группа	Тип группы	Исследуемое лечение	Доза до 24 недели	Доза от 24 до 44 недели	Форма и частота лечения
1	Плацебо/экспериментальная	Плацебо/Даксдилимаб	0 мг (без лекарственного средства)	300 мг	2 подкожных инъекции по 1,5 мл каждые 4 недели
2	Экспериментальная	даксдилимаб	150 мг	150 мг	2 подкожных инъекции по 1,5 мл каждые 4 недели
3	Экспериментальная	даксдилимаб	300 мг	300 мг	2 подкожных инъекции по 1,5 мл каждые 4 недели

Q4W=один раз в 4 недели; п/к=подкожно

Критерии включения

Все субъекты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании либо во время скрининга и визитов на 1 день, либо только во время одного из указанных визитов (скрининг или 1 день), как указано в критерии:

1) Письменное информированное согласие и готовность соблюдать предписанный протокол лечения и оценки на протяжении всего исследования.

2) Взрослые мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 и ≤ 75 лет.

3) Диагноз дискоидной красной волчанки в течение ≥ 6 месяцев до скрининга подтверждается анамнезом: а) биопсии и/или б) оценки клинических признаков ≥ 7 по шкале DLECC, если биопсия недоступна.

4) Активная дискоидная волчанка с наличием следующих показателей: а) цифровая фотография с центральным считыванием, подтверждающая наличие активного дискоидного поражения; б) балл по шкале CLASI-A ≥ 8 , относящийся к дискоидному поражению, на момент включения в исследование.

5) Рефрактерная к лечению ДКВ определяется как активное заболевание, несмотря на текущее или предшествующее лечение системными противомаларийными препаратами, метотрексатом, микофенолатом, азатиоприном, дапсоном, кортикостероидами, талидомидом или леналидомидом, или документально подтвержденную непереносимость противомаларийных средств и/или иммунодепрессантов в анамнезе.

6) Субъекты с активным заболеванием, которые в настоящее время получают любой из следующих методов лечения, должны были принимать стабильную дозировку до скрининга и должны оставаться на стабильной дозировке во время рандомизации и на протяжении всего исследования, как описано ниже:

Противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин, хлорохин, хинакрин) должны приниматься в стабильной дозировке в течение как минимум 8 недель до скрининга и рандомизации.

Метотрексат ≤ 20 мг/неделя (перорально или подкожно) в стабильной дозировке и способе введения в течение как минимум 4 недель до скрининга и в ходе рандомизации.

Микофенолята мофетила ≤ 2 г/день или микофеноловой кислоты $\leq 1,44$ г/день в стабильной дозировке в течение как минимум 4 недель до скрининга и во время рандомизации.

Дозировка азатиоприна должна оставаться стабильной в течение как минимум 4 недель до скрининга и рандомизации.

Кортикостероиды, эквивалентные преднизолону ≤ 10 мг/день в стабильной дозировке в течение как минимум 4 недель до скрининга и во время рандомизации.

Местные кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина в стабильной дозировке в течение как минимум 1 недели до скрининга и во время рандомизации.

7) Женщины с детородным потенциалом (WOCBP) должны иметь отрицательный результат сывороточного теста на беременность при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче в 1 день. Женщины должны согласиться использовать 2 утвержденных формы контрацепции, одна из которых должна быть гормональной контрацепцией, по меньшей мере за 4 недели до 1 дня и до по меньшей мере 6 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после последнего введения ИП или окончания периода исследования, в зависимости от того, что из них дольше, и следует воздерживаться от забора яйцеклеток и донорства яйцеклеток во время исследования и в течение как минимум 6 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после последнего введения ИП.

8) Мужчины должны согласиться использовать один из высокоэффективных методов контрацепции с 1 дня до как минимум 3 месяцев (приблизительно 5 периодов полужизни) после последнего введения ИП и воздерживаться от сдачи спермы в течение этого периода.

Критерии невключения

Общие критерии невключения:

1. Индивиды, участвующие в исследовании, их сотрудники или ближайшие члены семей таких лиц.

2. Участие в другом клиническое исследование с исследуемым продуктом в течение 4 недель до рандомизации или в течение 5 описанных периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше.

Медицинские условия:

3. Любое условие, которое, по мнению исследователя, может помешать оценке ИР или интерпретации безопасности для субъекта или результатов исследования.

4. Масса > 160 кг (352 фунта) на момент скрининга.

5. Аллергия, реакция гиперчувствительности или анафилаксия на любой компонент ИП или на предыдущую терапию моноклональными антителами (мкАт) или человеческим иммуноглобулином (Ig) в анамнезе.

6. Кормящие грудью или беременные женщины, или у которых был самопроизвольный или искусственный аборт, рождение мертвого или живого плода, а также беременность менее 4 недель до скрининга и рандомизации.

7. Имеющаяся наркотическая или алкогольная зависимость

8. Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга или плановая операция, запланированная с момента скрининга до 48 недели.

9. Спленэктомия

10. Клинически значимое заболевание сердца в анамнезе, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, в течение 6 месяцев до рандомизации; аритмии, требующие активной терапии, за исключением клинически незначимых экстрасистол или незначительных нарушений проводимости; или наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ

11. Злокачественное новообразование в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением следующего: i) карцинома шейки матки *in situ*, лечение которой проводилось > 12 месяцев до скрининга; или ii) базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, лечение которой проводилось с использованием радикальной терапии.

12. Любое основное заболевание, предрасполагающее к инфекции

13. Субъект, который сдал > 50 мл крови или плазмы в течение 30 дней после скрининга или > 499 мл крови или плазмы в течение 56 дней после скрининга (во время клинического исследования или при сдаче крови в банк крови) или который планирует сдать кровь или плазму во время его участия в исследовании или в течение 6 месяцев после последнего введения ИП, в зависимости от того, что дольше.

14. Трансфузия крови, эритроцитов, тромбоцитов или лечение с помощью плазмафереза или плазмообмена в течение 8 недель до рандомизации и в течение всего периода участия в исследовании.

Лабораторные критерии:

15. Зарегистрированный в анамнезе первичный иммунодефицит, такой как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или положительный тест на ВИЧ-инфекцию.

16. При скрининге любое из следующих исследований в центральной лаборатории:

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) $> 2,5 \times$ верхнего предела нормы (ВПН)

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $> 2,5 \times$ ВПН

Общий билирубин (ТВЛ) $> 1,5 \times$ ВПН (за исключением синдрома Жильбера)

Количество нейтрофилов < 1500 /мкл (или $< 1,5 \times 10^9$ /л)

Количество тромбоцитов < 135000 /мкл (или $< 135 \times 10^9$ /л)

Гемоглобин < 10 г/дл (или < 100 г/л)

Общее количество лимфоцитов < 800 /мкл (или $< 0,8 \times 10^9$ /л)

Титр антинуклеарных антител $> 1:320$

17. Подтвержденный положительный результат серологического теста на вирус гепатита В, определяемый как: i) поверхностный антиген гепатита В или ii) антитело к ядерному антигену гепатита В

18. Положительный тест на антитела к вирусу гепатита С, если не подтверждено успешное лечение активной инфекции гепатита С.

19. Активный туберкулез (ТБ) или положительный результат теста на высвобождение $IFN\gamma$ (IGRA) при скрининге.

20. Любая тяжелая инфекция, вызванная вирусами семейства герпесвирусов, такая как, помимо прочего, диссеминированный герпес, герпесный энцефалит, недавний рецидив опоясывающего герпеса (определяемый как 2 эпизода за последние 2 года) или офтальмогерпес.

21. Любая инфекция опоясывающего герпеса, ЦМВ или вируса Эпштейна-Барра

22. Любое из следующего в течение 30 дней до подписания ICF и прохождения рандомизации

Клинически значимая активная инфекция, по мнению исследователя, в том числе продолжающаяся, и хроническая инфекция, требующая применения антибиотиков или противовирусных препаратов.

Любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными противоинфекционными препаратами.

Участник с документально подтвержденным положительным результатом теста на коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) может быть повторно обследован по меньшей мере через 2 недели после положительного теста, если у участника нет симптомов, и по меньшей мере через 3 недели после симптоматической коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19).

23. Оппортунистическая инфекция, требующая госпитализации или парентерального лечения антимикробными препаратами в течение 2 лет до рандомизации.

24. Любое острое заболевание или признаки клинически значимой активной инфекции в 1 день.

25. Участники, у которых есть COVID-19 или другая серьезная инфекция или, по мнению исследователя, могут подвергаться высокому риску COVID-19 или его осложнений, не должны быть рандомизированы.

Критерии, связанные с заболеванием:

26. Системная красная волчанка.

27. Имеющийся диагноз системного заболевания соединительной ткани.

28. Имеющееся воспалительное заболевание кожи, кроме ДКВ

Предварительная/сопутствующая терапия

29. Применение системных (> 10 мг/день в преднизолоновом эквиваленте) или внутрисочаговых стероидов, или небиологических иммуномодулирующих или иммунодепрессивных агентов (например, дапсона, даназола, ингибиторов кальциневрина, сульфасалазина, мизорибина, ингибиторов механической мишени рапамицина, ретиноидов, талидомида, леналидомида, аналогов адренкортикотропных гормонов, дегидроэпиандростерона) или ингибиторов Янус-киназы в течение 4 недель до рандомизации

30. Предшествующее лечение с использованием любой терапией биологическими препаратами, истощающими В-клетки, (например, ритуксимабом, окрелизумабом или офатумумабом) в течение 12 месяцев или другой терапией, нацеленной на В-клетки (например, белимумабом) в течение 3 месяцев

31. Ранее получали лечение терапией, ингибирующей пДК (например, даксдилимаб, анти-BDCA2 [В1В059]).

32. Любые биологические или антипролиферативные агенты в течение 4 недель

33. Получали экспериментальное лекарственное средство либо 30 дней, либо в течение 5 периодов полужизни агента, либо в течение удвоенной продолжительности биологического эффекта агента, в зависимости от того, что больше

34. Получали живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель.

Разрешенная терапия

Разрешены следующие виды терапии: противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин, хлорохин, хинакрин) должны приниматься в стабильной дозировке в течение как минимум 8 недель до скрининга и рандомизации.

Метотрексат ≤ 20 мг/неделя (перорально или подкожно) в стабильной дозировке и способе введения в течение как минимум 4 недель до скрининга и в ходе рандомизации.

Микофенолята мофетила ≤ 2 г/день или микофеноловой кислоты $\leq 1,44$ г/день в стабильной дозировке в течение как минимум 4 недель до скрининга и во время рандомизации.

Дозировка азатиоприна должна оставаться стабильной в течение как минимум 4 недель до скрининга и рандомизации.

Кортикостероиды, эквивалентные преднизолону ≤ 10 мг/день в стабильной дозе в течение как минимум 4 недель до скрининга и во время рандомизации. Исследователи могут снизить дозу преднизолона по клиническим показаниям.

Местные кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина в стабильной дозировке в течение как минимум 1 недели до скрининга и во время рандомизации.

Неиммуномодулирующие лекарственные препараты, используемые для лечения других заболеваний, таких как гипертония или диабет.

Запрещенная терапия

В таблице 19 перечислены запрещенные лекарственные препараты, которые не следует использовать в течение определенных периодов отмывки до первого введения исследуемого препарата во время визита на 1 день и до последнего визита исследования.

Таблица 19. Запрещенные виды терапии и процедуры

Запрещенные лекарственные препараты, продукты и процедуры	Период отмывки перед первой дозой (1 день)
Системные (> 10 мг/день в преднизолоновом эквиваленте) или внутривенные стероиды, или небиологические иммуномодулирующие или иммунодепрессивные агенты (например, дапсон, даназол, ингибиторы кальциневрина, сульфасалазин, мизорибин, ингибиторы механической мишени рапамицина, ретиноиды, талидомид, леналидомид, аналоги адренотропных гормонов, дегидроэпиандростерон) или ингибиторы JAK.	4 недели
Нацеленная на В-клетки терапия (например, белимумаб)	3 месяца
Терапия, истощающая В-клетки, (например, ритуксимаб, окрелизумаб или офатумумаб)	12 месяцев
Любая терапия, ингибирующая пДК, (например, даксдилимаб, анти-BDCA2 [BIB059]).	Продолжительность жизни
Любые биологические или антипролиферативные агенты	4 недели или 5 периодов полураспада, в зависимости от того, что дольше
Экспериментальные лекарственные средства	30 дней, 5 периодов полужизни или удвоенная продолжительность биологического действия агента, в зависимости от того, что дольше.
Живая аттенуированная вакцина	4 недели

BDCA2=антиген 2 дендритных клеток крови; JAK, Янус-киназа;

пДК=плазмощитоидная дендритная клетка

Прекращение применения исследуемого препарата

Отдельному субъекту не будут в дальнейшем вводить препарат, если у субъекта возникнет любое из следующего:

Аллергическая реакция 3 степени или выше на исследуемый препарат по СТСАЕ (общим терминологическим критериям нежелательных явлений).

Инфекция степени 3 или выше по СТСАЕ, которая считается связанной с исследуемым препаратом.

Другие НЯ, которые, по мнению исследователя и/или спонсора, или медицинского монитора, являются противопоказаниями к дальнейшему введению препарата.

Отзыв согласия на дальнейшее лечение с использованием исследуемого препарата.

Получение запрещенной терапии (см. Раздел 6.9.2).

Установлено, что субъект соответствует одному или более критериям исключения или не соответствует всем критериям включения, например, системная волчанка или волчаночный нефрит, требующие более агрессивного лечения, для участия в исследовании, и существует потенциальный риск безопасности, связанный с продолжением лечения, выявленный после консультации с медицинским монитором.

Беременность или решение забеременеть.

Нарушения функции печени:

АЛТ или АСТ $\geq 8 \times$ ВПН

АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН в течение более 2 недель

АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВПН с появлением утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи, и/или эозинофилии ($\geq 5\%$).

Клинически значимые изменения скорректированного по формулам Базетта [QTcB] или Фредерика [QTcF] интервала QT по сравнению с исходным уровнем.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Данная заявка на патент включает посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей следующую патентную публикацию: WO2021113702. Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены посредством ссылки. Однако упоминание любых ссылок, статей, публикаций, патентов, патентных публикаций и патентных заявок, цитируемых в данном документе, не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют действительный уровень техники или образуют часть общедоступных сведений в любой стране мира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7 - англ. immunoglobulin-like transcript 7), при этом фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет около 100-350 мг.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из дискоидной красной волчанки (ДКВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, дерматомиозита, антисинтезазного воспалительного миозита и очаговой алопеции.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой СКВ, а фармацевтически эффективное количество составляет около 200 мг.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что введение эффективно снижает:

- a) уровень плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта;
- b) сигнатуру генов интерферона типа I (IFNGS); или
- c) уровень плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) в ткани субъекта и IFNGS типа I, каждый из которых сравнивают с исходным уровнем у субъекта перед введением.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что IFNGS включает совокупные уровни экспрессии SPATS2L, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что снижение уровня пДК в ткани по сравнению с исходным значением составляет по меньшей мере около 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%.

7. Способ по п. 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой волчаночный нефрит, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что после введения у субъекта достигается положительный почечный ответ, что определяется одним или более из улучшений в показателе скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или соотношения белок-креатинин в суточной моче (UPCR) по сравнению с исходным уровнем у субъекта перед введением.

9. Способ по п. 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой дискоидную красную волчанку (ДКВ), и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 150-300 мг.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что введение эффективно снижает одно или более из следующего: балла по шкале оценки активности для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-A), балл по шкале оценки степени повреждения для индекса распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI-D), балл по шкале общей оценки исследователем активности кожной волчанки (CLA-IGA), балл по шкале классификации критериев дискоидной красной волчанки

(DLECC), балл по шкале оценки активности и повреждения при дискоидной красной волчанке (SADDLE), появление новых дискоидных поражений, размер поражений или диспигментация дискоидного поражения по сравнению с исходным уровнем у субъекта до введения.

11. Способ по п. 2, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой очаговую алопецию, и при этом фармацевтически эффективное количество составляет около 300 мг.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что введение эффективно для стабилизации или уменьшения выпадения волос у субъекта, что определяется по стабильному или сниженному баллу по шкале тяжести алопеции (SALT) и/или шкале оценки густоты волос и степени алопеции (ALODEX).

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок вводят с одним или более дополнительными видами терапии.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что один или более дополнительных видов терапии включают кортикостероид.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой преднизолон.

16. Способ по любому из пп. 13-15, отличающийся тем, проведение одного или более дополнительных видов терапии осуществляется с постепенным снижением дозы.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 150-300 мг.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 200-300 мг.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ИЛТ7-связывающий белок вводят один раз примерно каждые четыре недели или один раз примерно каждые двенадцать недель.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг, и эти 300 мг вводят в виде двух доз по 150 мг каждая.

21. Способ лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 100 до около 300 мг.

22. Способ лечения дискоидной красной волчанки (ДКВ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет от около 200 мг.

23. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом,

причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), при этом фармацевтически эффективное количество белка, связывающего ILT7, составляет от около 300 мг.

24. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7), при этом фармацевтически эффективное количество белка, связывающего ILT7, составляет от около 300 мг.

25. Способ лечения дерматомиозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7).

26. Способ лечения антисинтезного воспалительного миозита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ILT7).

27. Способ по любому из пп. 25-26, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество ILT7-связывающего белка составляет от около 100 мг до около 300 мг.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, которое содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2, HCDR3, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, соответственно.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:1, и/или переменную область легкой цепи (VL), которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с SEQ ID NO:2.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO:1 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO:2.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок является афукозилированным.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ILT7-связывающий белок представляет собой даксдилимаб.

33. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что введение осуществляется подкожно.

34. Способ по любому из пунктов 21-33, отличающийся тем, что субъекту вводят ILT7-связывающий белок каждые 4 недели.

35. Способ по любому из пунктов 21-33, отличающийся тем, что субъекту вводят ИЛТ7-связывающий белок каждые 12 недель.

36. Способ по любому из пунктов 21-35, отличающийся тем, что перед введением субъекту вводят по меньшей мере одну начальную дозу ИЛТ7-связывающего белка.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что по меньшей мере одну начальную дозу вводят каждые 2 недели с введением 1, 2, 3, 4, 5 или более доз.

38. Способ по любому из пп. 36-37, отличающийся тем, что по меньшей мере одна начальная доза составляет около 100-300 мг.

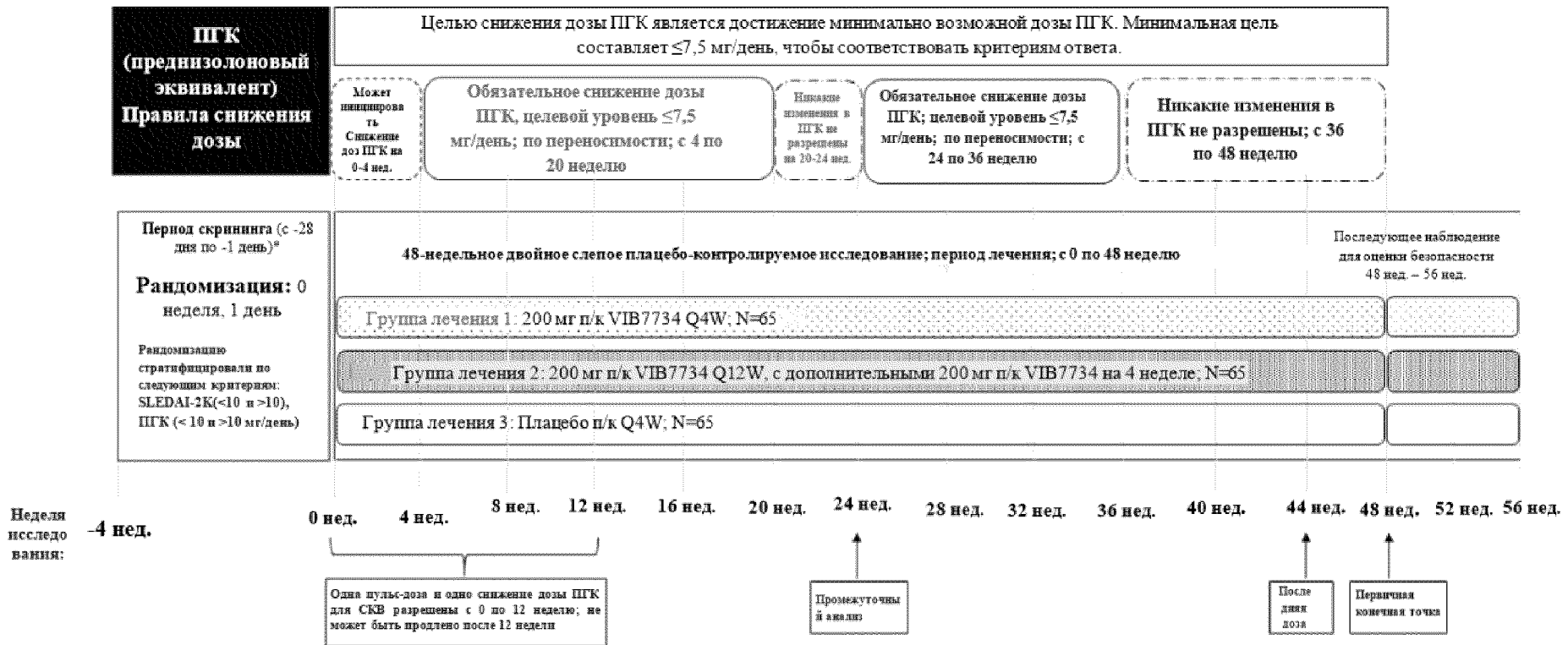
39. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), причем фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 100 мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 100 мг каждые 4 недели с введением 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят: 100 мг ИЛТ7-связывающего белка каждые 12 недель; или 300 мг ИЛТ7-связывающего белка каждые 12 недель после введения каждые 4 недели.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что применение 100 мг каждые 12 недель или 300 мг каждые 12 недель продолжают в течение по меньшей мере около 104 недель.

42. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества белка, связывающего иммуноглобулин-подобный транскрипт 7 (ИЛТ7), при этом фармацевтически эффективное количество ИЛТ7-связывающего белка составляет около 300 мг каждые 2 недели вплоть до 4 недель, затем по 300 мг каждые 12 недель с введением 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более доз.

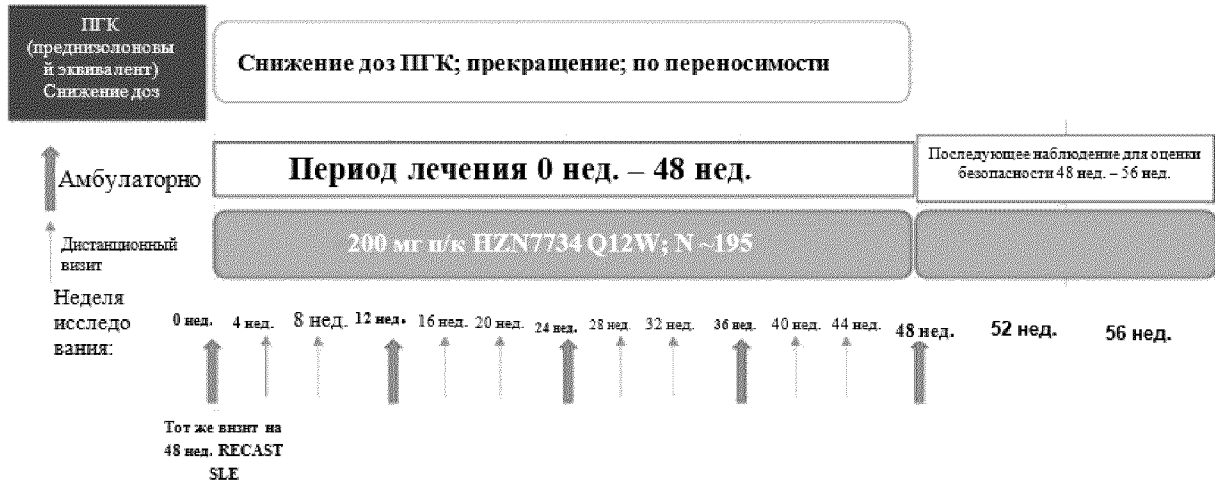
По доверенности



1/7

^aПродление на две недели рассматривается в порядке исключения (задержка лабораторных исследований, отмывка лекарственных средств, задержки, связанные с COVID-19) с одобрения медицинского монитора.

ФИГ. 1



экв. = эквивалент; HZN7734 = также известный как даксидлимаб (ранее VIB7734 или HZN-7734); N = количество субъектов; ПГК = пероральный глюкокортикоид; Q12W = каждые 12 недель; RECAST SLE = рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности даксидлимаба для лечения системной красной волчанки средней и тяжелой степени активности; п/к = подкожная (подкожно); нед. = неделя.

ФИГ. 2

Визит	Доза перорального преднизолона или его эквивалента в начале исследования ^а				
	40 мг	30 мг	20 мг	10 мг	7,5 мг ^б
0 Неделя	40 мг	30 мг	20 мг	10 мг	7,5 мг ^б
4 Неделя	30 мг	22,5 мг	15 мг	7,5 мг	5 мг
8 Неделя	20 мг	15 мг	10 мг	5 мг	4 мг
12 Неделя	12,5 мг	10 мг	7,5 мг	4 мг	3 мг
16 Неделя	7,5 мг	7,5 мг	5 мг	3 мг	2 мг
20 Неделя	5 мг	5 мг	4 мг	2 мг	1 мг
24 Неделя	4 мг	4 мг	3 мг	1 мг	Прекращение применения
28 Неделя	3 мг	3 мг	2 мг	Прекращение применения	Прекращение применения
32 Неделя	2 мг	2 мг	1 мг	Прекращение применения	Прекращение применения
36 Неделя	1 мг	1 мг	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения
40 Неделя	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения
44 Неделя	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения
48 Неделя	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения	Прекращение применения

ПГК = пероральный глюкокортикоид

График снижения дозы ПГК представляет собой пример режима снижения дозы, который предоставляет исследователям рекомендации по подходу к снижению дозы стероидов на протяжении всего исследования с целью снижения суточной дозы ПГК до полного прекращения применения, если это клинически возможно, на протяжении всего исследования.

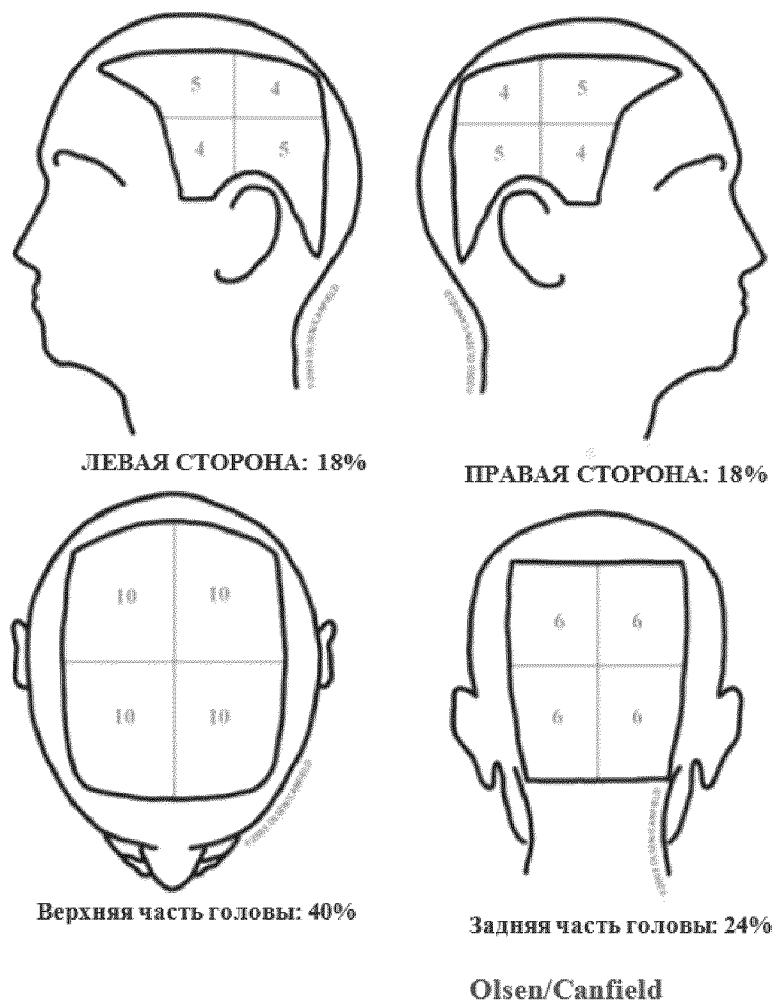
- Указанная доза преднизолона представляет собой дозу в начале недели.
- Субъекты, которые включаются в исследование с дозой ПГК <7,5 мг/день, должны постепенно снижать дозу до полного прекращения применения препарата, если это клинически возможно. Рекомендуются, чтобы исследователи снижали дозу каждый месяц как минимум на 1 мг/день.

ФИГ. 3



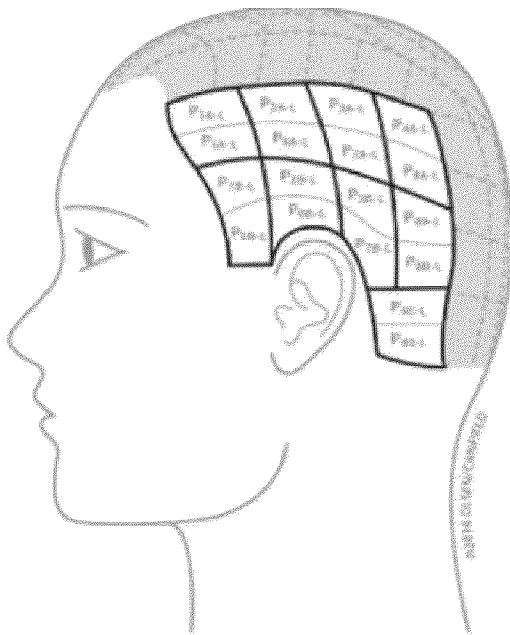
Условные сокращения: п/к, подкожно; Q4W, каждые 4 недели; нед., неделя.

ФИГ. 4

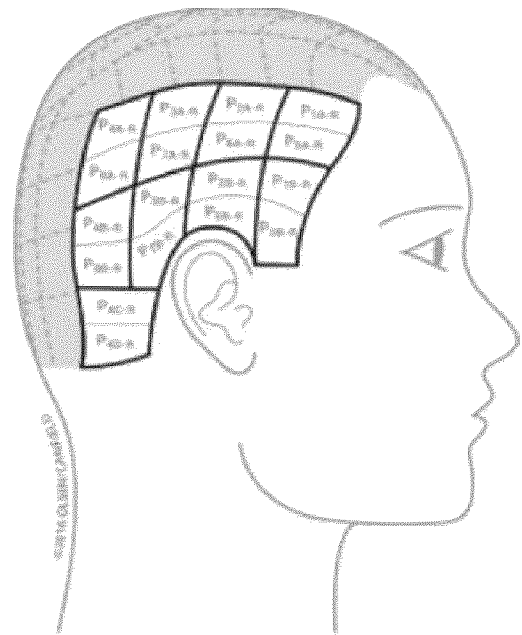


Исходная оценка для левого квадранта (LRS)		Исходная оценка для верхнего квадранта (TRS)	
Исходная оценка для правого квадранта (RRS)		Исходная оценка для заднего квадранта (BRS)	
Общий балл по шкале SALT $[(LRS \times 0,18) + (RRS \times 0,18) + (TRS \times 0,40) + (BRS \times 0,24)]$			

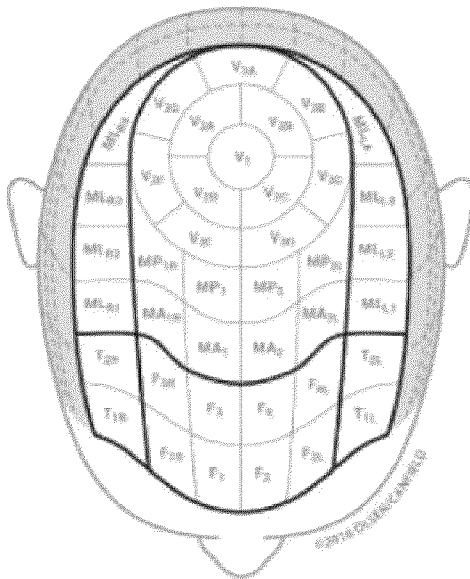
ФИГ. 5



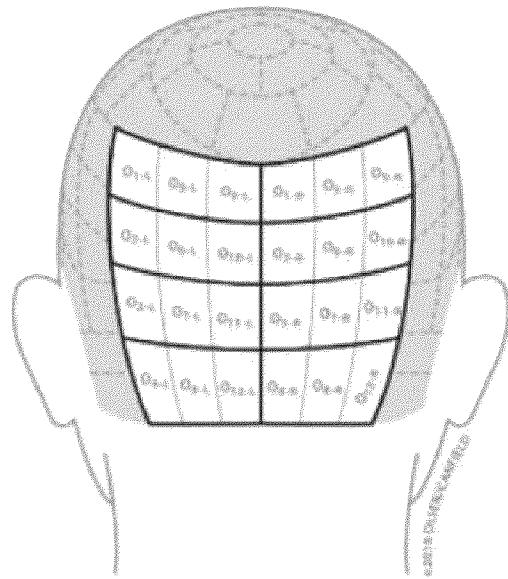
ЛЕВАЯ СТОРОНА: 18%



ПРАВАЯ СТОРОНА 18%



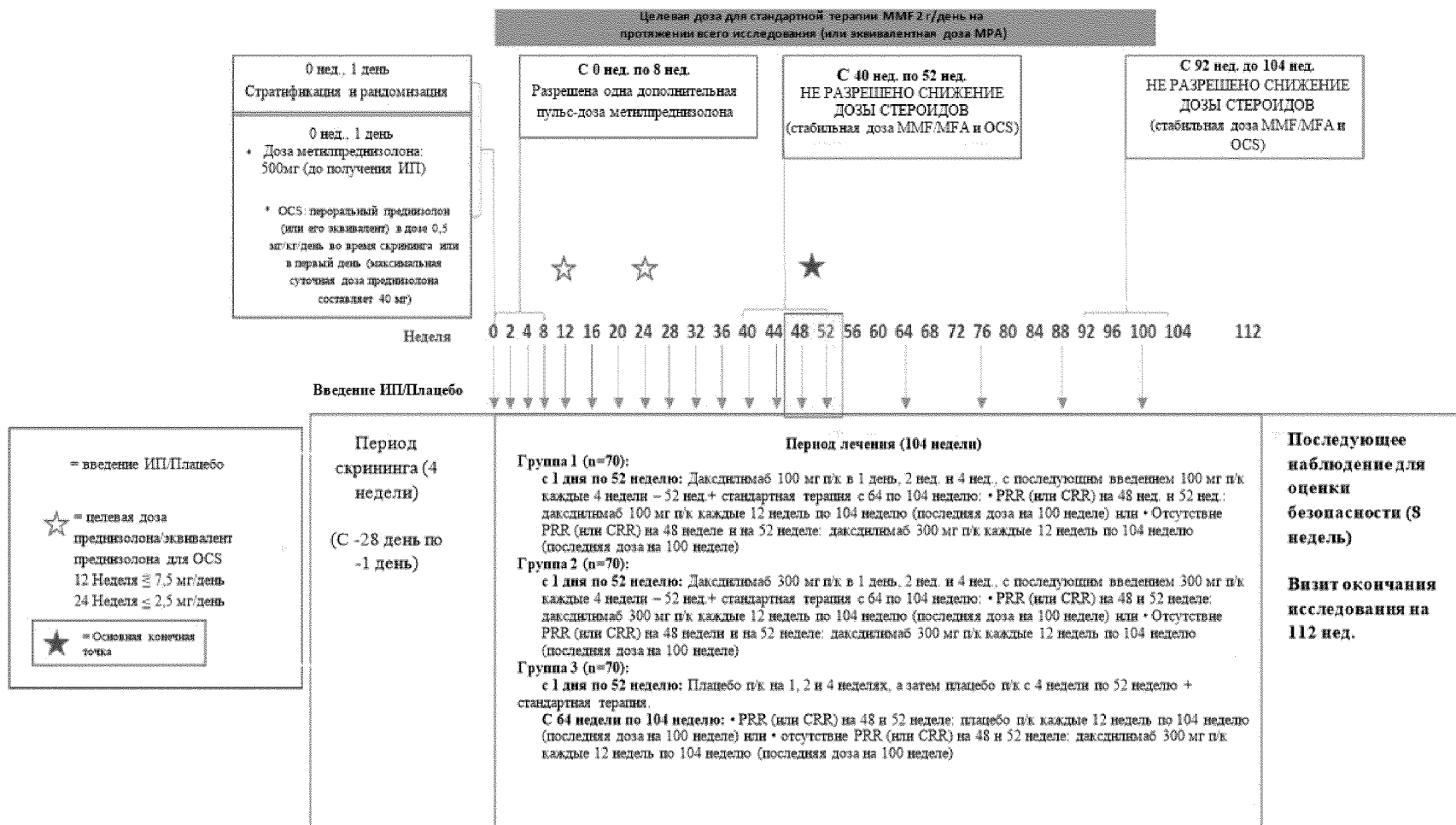
Верхняя часть головы: 40%



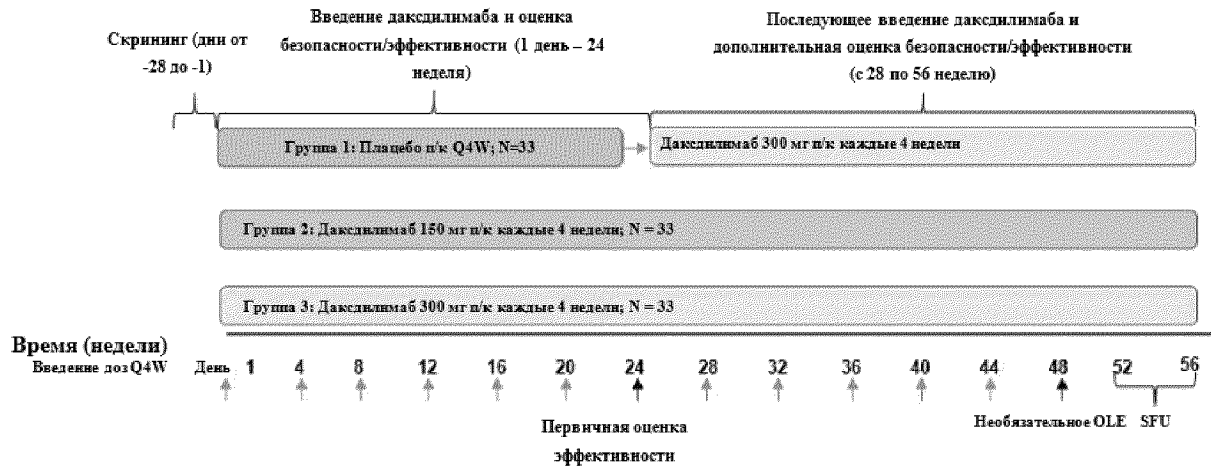
Задняя часть головы: 24%

Olsen/Canfield

ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8